

**Die Synthese
von ($\pm$) 7 α -Methyl-6-oxaöstron**

von
Karl-Wilhelm Hagedorn
aus
Köln-Lindenthal



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Die Synthese
von ($\pm$) 7 $^{\alpha}$ -Methyl-6-oxaöstron**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Karl-Wilhelm Hagedorn

aus

Köln-Lindenthal

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung : 22. Mai 1968.

Dekan : Universitätsprofessor Dr. W. H a u p t.

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n.

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1964 bis
Januar 1968 im Institut für Angewandte Chemie der Universität
Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n,
bin ich für die vielen wertvollen Anregungen und sein stets förderndes
Interesse am Fortgang der Arbeit zu größtem Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung	1
<u>Theoretischer Teil</u>	2
I. 6-Oxaöstron-methyläther	3
II. 7 α -Methyl-6-oxaöstron-methyläther	7
III. 7 α -Methyl-6-oxaöstron	21
<u>Experimenteller Teil</u>	23
<u>Ausgangsverbindungen:</u>	
7-Methoxy-chromanon-(4) (II)	25
7-Hydroxy-2-methyl-chromanon-(4) (IX)	25
7-Methoxy-2-methyl-chromanon-(4) (X)	26
Vinylbromid	27
2-Methyl-5-carbäthoxycarbonyl-cyclopentantrion-(1, 3, 4)	28
2-Methyl-cyclopentantrion-(1, 3, 4)	28
2-Methyl-cyclopentantrion-(1, 3, 4)-4-semicarbazon	29
2-Methyl-cyclopentandion-(1, 3)	29, 31
N-Methyl-succinimid	30
4-Oxo-hexansäure	31

I. Verbindungen zur Reihe des 6-Oxaöstron-methyläthers:

7-Methoxy-4-vinyl-chromanol-(4) (III)	32
3-Methoxy-8, 14-seco-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 9 (11)- tetraen-14, 17-dion (IV)	33
3-Methoxy-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen-17-on (V)	34
3-Methoxy-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17-on (VI)	35
3-Methoxy-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 9 (11)-tetraen-17-on (VII)	36
8 α -6-Oxaöstron-methyläther (VIII)	36

II. Verbindungen zur Reihe des 7 α -Methyl-6-oxaöstron-methyläthers:

7-Methoxy-2r-methyl-4t-vinyl-chromanol-(4) (XIa)	37
--	----

3-Methoxy-7 α -methyl-8, 14-seco-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 9 (11)-tetraen-14, 17-dion (XIIa)	38
3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen-17-on (XIIIa)	39
3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen-17 β -ol (XIVa-1)	40
3-Methoxy-17 α -acetoxo-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen (XIVa-2)	41
3-Methoxy-7 α -methyl-17 α -d-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen-ol-17 β -d (XIVa-3)	42
3-Methoxy-17 β -acetoxo-7 α -methyl-17 α -d-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen (XIVa-4)	43
3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17 β -ol (XVa-1)	43
3-Methoxy-17 β -acetoxo-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen (XVa-2)	45
3-Methoxy-7 α -methyl-17 α -d-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-ol-17 β -d (XVa-3)	47
3-Methoxy-17 β -acetoxo-7 α -methyl-17 α -d-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen (XVa-4)	47
3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17-on (XVIa)	48
3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 9 (11)-tetraen-17-on (XVIIa)	49
7 α -Methyl-6-oxaöstron-methyläther (XVIIIa)	50
3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17-dioxolan (XIX)	52
7 α -Methyl-8 α -6-oxaöstron-methyläther (XX)	53
3-Methoxy-7 α -methyl-14 β -6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17-on (XXI)	55
3-Methoxy-7 α -methyl-14 β -6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17 β -ol (XXIIa-1)	56
3-Methoxy-17 β -acetoxo-7 α -methyl-14 β -6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen (XXIIa-2)	57
3-Methoxy-7 α -methyl-14 β -6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17-dioxolan (XXIII)	58
7 α -Methyl-8 α , 14 β -6-oxaöstron-methyläther (XXIV)	60

III. Verbindungen zur Reihe des 7 α -Methyl-6-oxaöstrons:

4, 7-Dihydroxy-2 α -methyl-4 α -vinyl-chroman (XIb)	61
3-Hydroxy-7 α -methyl-8, 14-seco-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 9 (11)- tetraen-14, 17-dion (XIb)	62
3-Hydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen- 17-on (XIb)	63
3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen-17-on (XIc)	65
3, 17 β -Dihydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14- pentaen (XIV b-1)	66
3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen-17 β -ol (XIVc-1)	66
3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-17 β -acetoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra- 1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen (XIVc-2)	68
3, 17 β -Dihydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8- tetraen (XVb-1)	69
3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8- tetraen-17 β -ol (XVc-1)	69
3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-17 β -acetoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra- 1, 3, 5 (10), 8-tetraen (XVc-2)	70
3-Hydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen- 17-on (XVIb)	71
3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8- tetraen-17-on (XVIc)	72
3-Hydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 9 (11)-tetraen- 17-on (XVIIb)	73
7 α -Methyl-6-oxaöstron (XVIIIb)	75
 Literaturverzeichnis	 76
Lebenslauf	80

Zusammenfassung

7-Methoxy-2-methyl-chromanon-(4) (X) wurde mit Vinyl-magnesiumbromid zu 7-Methoxy-2r-methyl-4t-vinyl-chromanol-(4) (XIa) umgesetzt. Addition von 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) an XIa ergab 3-Methoxy-7 α -methyl-8.14-seco-6-oxaöstra-1.3.5 (10). 9(11)-tetraen-14.17-dion (XIIa), welches in saurer Lösung zu 3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1.3.5 (10). 8.14-pentaen-17-on (XIIIa) cyclisiert wurde. Umsetzungen von IX zu XIIb verliefen analog.

Aus XIIIa wurde durch Natriumborhydrid-Reduktion, katalytische Hydrierung und Rückoxidation 3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1.3.5(10).8-tetraen-17-on (XVIa) erhalten. Umlagerung zu XVIIa sowie anschließende katalytische Hydrierung führten zu 7 α -Methyl-6-oxaöstron-methyläther (XVIIIa).

Ein Stereoisomeres des 7 α -Methyl-6-oxaöstron-methyläthers (XVIIIa) wurde durch katalytische Hydrierung von XVIa erhalten. Die Reaktion führte zu 7 α -Methyl-8 α -6-oxaöstron-methyläther (XX). Katalytische Hydrierung von XIIIa ergab 7 α -Methyl-8 α .14 β -6-oxaöstron-methyläther (XXIV).

Aus XIIb erhielten wir nach Herstellung des 2'-Tetrahydropyranyläthers XIIc, Natriumborhydrid-Reduktion, katalytischer Hydrierung, Rückoxidation und saurer Umlagerung 3-Hydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1.3.5 (10). 9 (11)-tetraen-17-on (XVIIb), dessen katalytische Hydrierung zu 7 α -Methyl-6-oxaöstron (XVIIIb) führte.

THEORETISCHER TEIL

Die Synthese von Steroid-Hormonen mit veränderten oder neu hinzugefügten funktionellen Gruppen hat zu interessanten Arzneimitteln geführt ¹⁾. Andere Variationsmöglichkeiten, wie das Anfügen von zusätzlichen Ringsystemen oder eine Ringverengung oder eine Ringerweiterung des natürlichen Steroidskeletts, oder der Ersatz eines Kohlenstoffatoms durch ein Heteroatom haben ebenfalls zu physiologisch interessanten Verbindungen geführt ^{1, 2)}.

Die zusätzliche Einführung einer Methylgruppe am Ring B des Östrons hat am Kohlenstoffatom C-6 mit einer β -ständigen Methylgruppe zu einer stark verminderten ³⁾, am Kohlenstoffatom C-8 mit einer β -ständigen Methylgruppe zu leicht verstärkter ⁴⁾ Wirksamkeit geführt, während am Kohlenstoff C-7 mit einer α -ständigen Methylgruppe eine besonders hohe Wirksamkeit bei verändertem Wirkungsspektrum beobachtet worden ist ⁵⁾.

Der Ersatz der 6-ständigen Methylengruppe im Ring B des Östrongerüsts durch den isosteren Sauerstoff zum 6-Oxaöstronmethyläther haben H. S m i t h und Mitarbeiter vorgenommen ⁶⁾, indem sie ihre elegante, vom 6-Methoxy-tetralon-(1) ausgehende Östronsynthese ⁷⁾ auf 7-Methoxy-chromanon-(4) übertrugen, worüber noch keine Veröffentlichung mit experimentellen Einzelheiten und Ausbeuten erschienen ist ⁶⁾.

Nachdem eine zusätzliche 7 α -Methylgruppe die Wirksamkeit von Östron erhöht, erschien es interessant, auch in das 6-Oxaöstron eine 7-Methylgruppe einzuführen, nach dem Vorbild der Synthesen von Östron-methyläther ^{7, 8, 9, 10, 11)}, worüber in dieser Abhandlung berichtet wird. Zu Beginn meiner Untersuchungen lagen von hetero-

cyclischen Östronderivaten mit dem Heteroatom in 6-Stellung nur Verbindungen vom Typ des 6-Azaöstrons vor ¹²⁾.

6-OXAÖSTRON-METHYLÄTHER

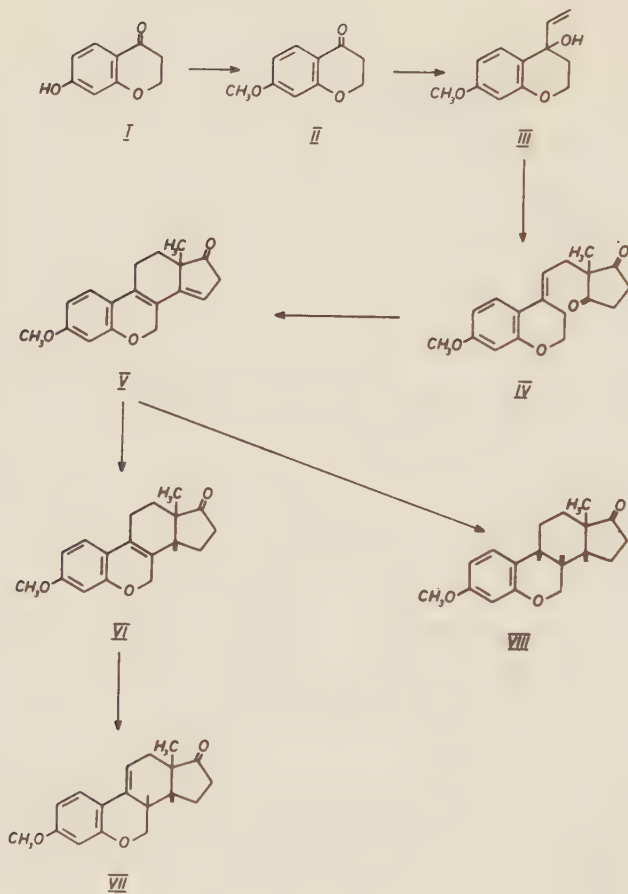
Formelschema 1.

Das Ausgangsmaterial für die Synthese von 6-Oxaöstron-methyläther stellt 7-Methoxy-chromanon-(4) (II) dar. Dieses wird durch Methylierung aus 7-Hydroxy-chromanon-(4) (I) erhalten, welches am einfachsten aus Resorcin und β -Chlorpropionsäure in Fluorwasserstoff nach einem von O. D a n n, G. V o l z und O. H u b e r ¹³⁾ angegebenen Verfahren zugänglich geworden ist.

Die Grignard-Reaktion von II mit Vinylmagnesiumbromid lieferte H. S m i t h und Mitarbeitern als nicht gereinigtes, öliges Zwischenprodukt 7-Methoxy-4-vinyl-chromanol-(4) (III) ⁶⁾, welches von mir in kristalliner Form mit dem Schmp. 83-85° erhalten worden ist.

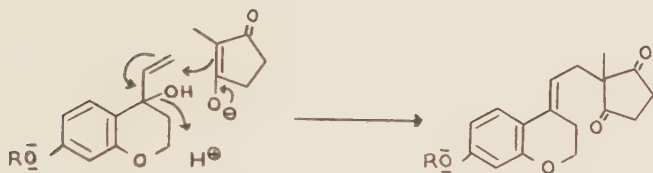
Die bemerkenswert glatte Addition von 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) an III in Gegenwart von Basen führte zu IV ^{6, 14)}, welches sich in saurer Lösung unter Wasserabspaltung zu V cyclisierte ⁶⁾.

Formelschema 1

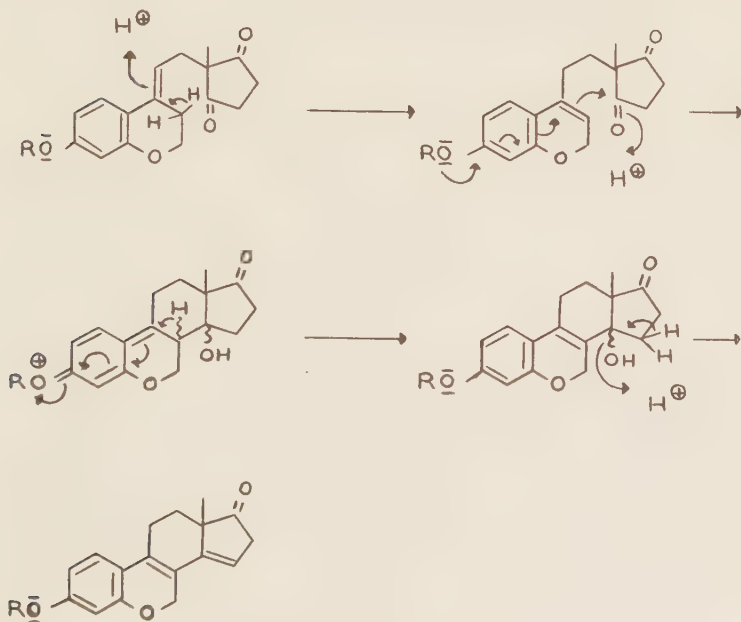


Es läßt sich vorstellen, daß diese Addition $\text{III} \longrightarrow \text{IV}$ folgendermaßen abläuft:

Formelschema 2



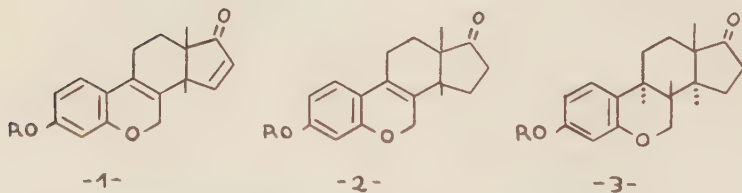
Für die Cyclisierung $\text{IV} \longrightarrow \text{V}$ erscheint folgende Vorstellung plausibel:



Über die Art der Verknüpfung der Ringe B/C und C/D unterschieden die sich anschließenden Hydrierungen des Cyclisierungsproduktes V. Bei dessen katalytischer, partieller Hydrierung in Benzol mit einem Pd/CaCO_3 -Katalysator wurde die Verbindung VI mit einer trans-Verknüpfung der Ringe C/D erhalten ⁶⁾, wie sie bei einer durch die 13 β -Methylgruppe sterisch bestimmten Hydrierung von der α -Seite her zu erwarten ist. In den eigenen Versuchen ist bei dieser Hydrierung die Verbindung VI mit einer Ausbeute von 10% d. Th. erhalten worden.

Nach unserer Auffassung entsteht bei dieser sehr langsam verlaufenden Hydrierung in der Hauptsache das leichter lösliche Isomere von VI (-2-) mit einer cis-Verknüpfung der Ringe C/D, welches bisher nicht beschrieben ist. Dieses Hydrierungsergebnis ist nach L. Velluz und Mitarbeitern ¹⁵⁾ verständlich durch die Annahme, daß sich V intermediär vor der Hydrierung zu -1- isomerisiert,

Formelschema 3



bei dessen intermediärer, bevorzugter Bildung als treibende Kräfte die 17-Ketogruppe mit ihrer Doppelbindung und die stabilere cis-Verknüpfung der Ringe C/D ^{15, 16, 17)} zusammen wirken. Bei einer katalytischen Hydrierung von -1- muß -2- entstehen. Um diese intermediäre Isomerisierung und damit den unerwünschten Hydrierungs-

verlauf zu vermeiden, ist in unseren Versuchen die 17-Ketogruppe vor der Hydrierung in eine 17 β -Hydroxygruppe verwandelt worden.

Eine weitergehende katalytische Hydrierung von VI ergab VIII ⁶⁾ mit der cis-Verknüpfung der Ringe B/C. Um zum B/C trans-verknüpften 6-Oxaöstron-methyläther (-3-) zu gelangen, wurde die bei der Synthese von Östron-methyläthern benützte Hydrierung von VI in flüssigem Ammoniak mit Kalium wegen Gefahr der reduktiven Spaltung des Heteroringes B nicht angewandt ^{18, 19)}, sondern es wurde die Umlagerung zu VII in saurer Lösung durchgeführt ⁶⁾. Die katalytische Hydrierung von VII wurde durch die 13 β -Methylgruppe sterisch von der α -Seite her begünstigt und führte zu 6-Oxaöstron-methyläther (-3-).

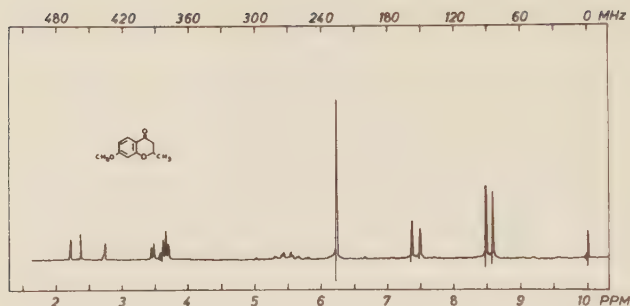
Bei einer raschen Hydrierung von V mit einem Pd(OH)₂/BaSO₄-Katalysator in Aceton entstand 8 α -6-Oxaöstron-methyläther (VIII) als Ergebnis des Einflusses der 13 β -Methylgruppe ⁶⁾.

7 α -METHYL-6-OXAÖSTRON-METHYLÄTHER

Formelschema 4, 5, 6.

Für den sterischen Verlauf der Reaktion von Vinylmagnesiumbromid mit der Ketogruppe von 7-Methoxy-2-methyl-chromanon-(4) (X) ist dem Modell nach die Konformation, d. h. die Stellung der Methylgruppe an C-2 entscheidend.

Abb. 1

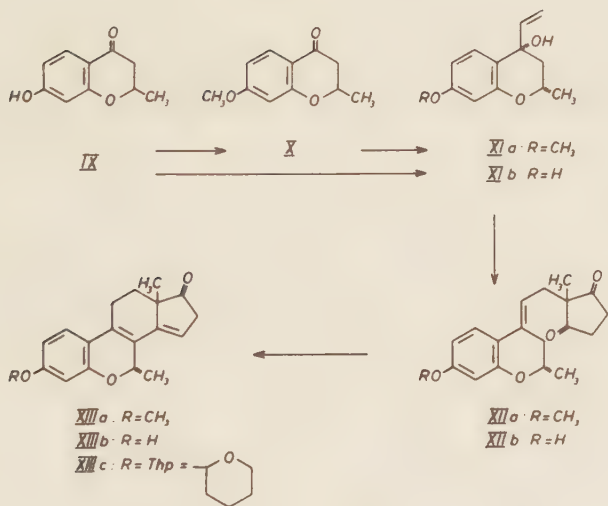


Im Kernresonanz-Spektrum von X (Abb. 1) sind die beiden Hauptsignale eines AB Spektrums bei $\tau = 7,5$ und $\tau = 7,35$ den beiden H-Atomen an C-3 zuzuordnen. Man beobachtet eine sehr geringe Aufspaltung durch Kopplung mit dem H-Atom an C-2. Bei einer äquatorialen Lage der 2-Methylgruppe sollte der Literatur nach ^{20, 21} eine diaxiale trans-Kopplung von 10-12 Hz zu erwarten sein. Die sehr viel geringere, beobachtete Kopplung deutet auf eine axiale Stellung der 2-Methylgruppe hin. Dem Modell nach wird deshalb der Angriff des Grignard-Reagenzes durch die 2-Methylgruppe auf der einen Seite sterisch stark gehindert sein, weshalb als hauptsächliches Reaktionsergebnis 7-Methoxy-2 α -methyl-4 α -vinyl-chromanol-(4) (XIa) verständlich wird.

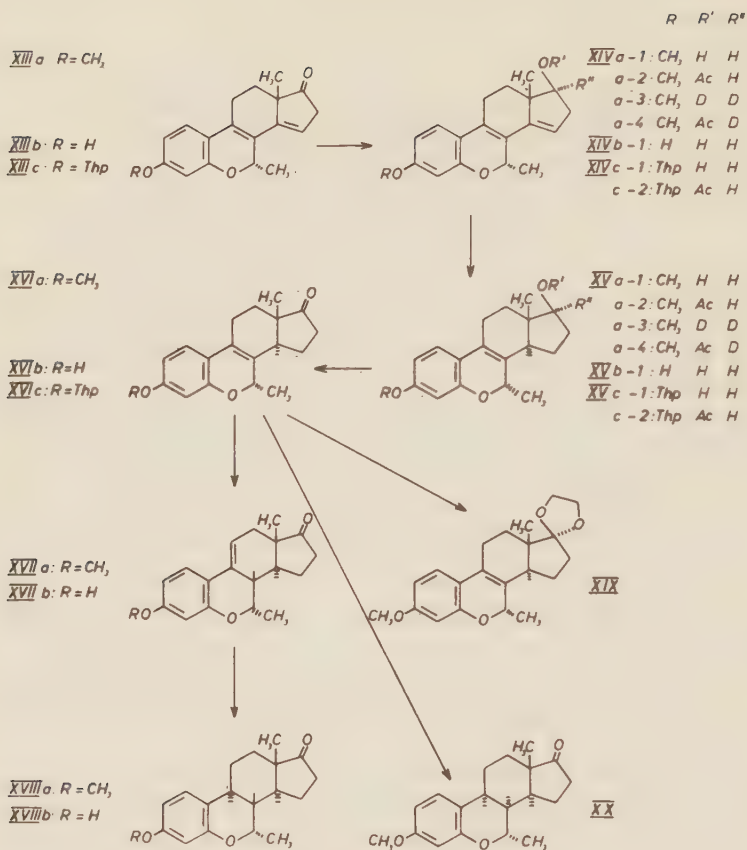
Die Addition von 2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) an XIa ergibt XIIa, dessen Cyclisierung unter Wasserabspaltung zu der Schlüsselverbindung 3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1.3.5 (10). 8.14-pentaen-17-on (XIIIa) führt.

Bei der langsamen, partiellen, in Wochen ablaufenden Hydrierung von XIIIa mit Pd/CaCO₃-Katalysator in Benzol entsteht mit einer Ausbeute von 61 % d. Th. XXI vom Schmp. 121-123°, bei

Formelschema 4



Formelschema 5



dessen weitere Hydrierung mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator in Aceton sich XXIV bildet, welches ebenso bei der raschen Hydrierung von XIIIa auf $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ in einer Ausbeute von 70 % d. Th. entsteht.

XXI verändert sich bei saurer Behandlung nicht unter Bedingungen, bei denen VI sich in VII umwandelt. Diese letztgenannte Umlagerung wird verständlich, nach einer Betrachtungsweise von R. B u c o u r t ^{15, 22)}, wonach VII energieärmer ist als VI.

Formelschema 7



Von diesem Autor werden die obigen Beispiele angegeben, wobei sich -4- in das stabilere -5-, und -6- in das stabilere -7- umwandeln läßt. Der UV-Absorption nach handelt es sich bei XXI um eine Verbindung entweder vom Typ -4- oder vom Typ -7-. Nachdem die Umlagerung nicht gelingt, kommt in XXI nur eine cis-Verknüpfung der Ringe C/D in Betracht. Die Richtigkeit der Vorstellung von R. B u c o u r t hat sich bei der später von uns beobachteten Umlagerung XVIa $\longrightarrow$ XVIIa bestätigt. Als Grundlage der Vorstellung dient die Abweichung des diedralen Winkels ^{+) ,}

+))



in unserem Falle des Winkels C(12)-C(13)-C(14)-C(8), von einem angenommenen Normalwert ¹⁵⁾. Das Ergebnis der Hydrierung von XIIIa zu XXI ist nur verständlich durch die Annahme, daß intermediär vor der Hydrierung eine Isomerisierung analog -1- in Formelschema 3 stark begünstigt ist.

Bei dem sterischen Ablauf der Hydrierung von XXI zu XXIV wirkt sich dem Modell nach der Einfluß der axialen 13 β -Methylgruppe und der axialen 7 α -Methylgruppe entgegengesetzt aus. Für das Reaktionsergebnis entscheidend ist die Tatsache, daß durch die Änderung der Konformation der Ringe B/C die 7 α -Methylgruppe in eine äquatoriale Lage gezwungen werden kann, während eine Änderung der Konformation der angulären 13 β -Methylgruppe ausgeschlossen ist. Hierdurch wird das Molekül von der α -Seite her hydriert. Die für XXIV angenommene 8 α -Konfiguration wird durch das später zu betrachtende Kernresonanz-Spektrum weiter gestützt.

Bei der Reduktion von XXI mit Natriumborhydrid in Methanol entsteht XXIIa-1, dessen Acetat XXIIa-2 bei 132-134° ^o schmilzt. Bei dem Angriff des Reagenzes auf die Carbonyldoppelbindung wird trigonaler sp² Kohlenstoff in tetragonalen sp³ Kohlenstoff umgewandelt. Diese Umwandlung hängt von der senkrechten Richtung des Angriffs ^{23, 24, 25, 26)}, der Zugänglichkeit des Reaktionszentrums ²⁵⁾ und der Energie der Zwischenzustände ab ¹⁵⁾. W.G. D a u b e n und Mitarbeiter konnten am Beispiel des Bicyclo [2.2.1] heptanons zeigen ²⁷⁾, daß bei dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu 94 % endo-Produkt entsteht, während bei 7.7-Dimethyl-bicyclo [2.2.1] heptanon durch die Reduktion 91 % exo-Produkt gebildet wird. Besonders wird die Zugänglichkeit einer Carbonylgruppe durch axiale Substituenten in β -Stellung beeinträchtigt ²⁷⁾ und hängt auch von dem Volumen des verwendeten Reagenzes ab ²⁸⁾. So bewirkt eine 13 β - oder 10 β -Methylgruppe in einem

17- oder 11-Oxo-Steroid, daß bei der Reduktion mit komplexen Metallhydriden die 17 β - bzw. 11 β - Alkohole entstehen ^{15, 29, 30)}. Die Tendenz zum rückwärtigen Angriff wächst, wenn man statt Lithium-aluminiumhydrid Natriumborhydrid in Methanol verwendet. Das reduzierende Agens ist hier solvatisiert und daher voluminöser ¹⁷⁾. Wir erhielten bei der Reduktion von XIIIa mit Lithiumaluminiumhydrid 67 % d. Th. XIVa bei Verwendung von Natriumborhydrid 80 % d. Th. XIVa.

Abb. 2



Die partielle, in Stunden ablaufende katalytische Hydrierung von XIVa-1 mit Pd/CaCO₃-Katalysator in Benzol führt zu XVa-1, dessen Acetat XVa-2 bei 141-143° schmilzt. Ein Gemisch mit dem Stereoisomeren XXIIa-2 schmilzt unter Depression um 113-130°.

Aus dem Vergleich der Kernresonanz-Spektren der Verbindungen XIVa-2 (Abb.3), XVa-2 (Abb.4) und XXIIa-2 (Abb.5) läßt sich eine Zuordnung von XVa-2 zur Reihe mit trans-verknüpften Ringen C/D treffen und eine Zuordnung von XXIIa-2 zur cis-Reihe.

Abb. 3

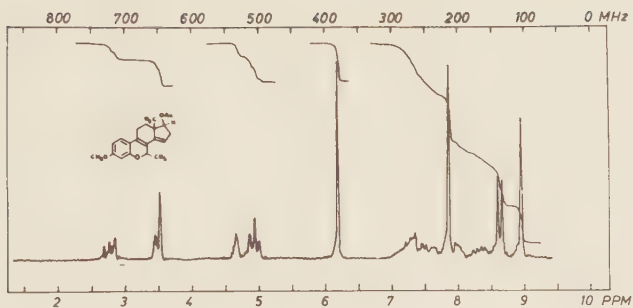


Abb. 4

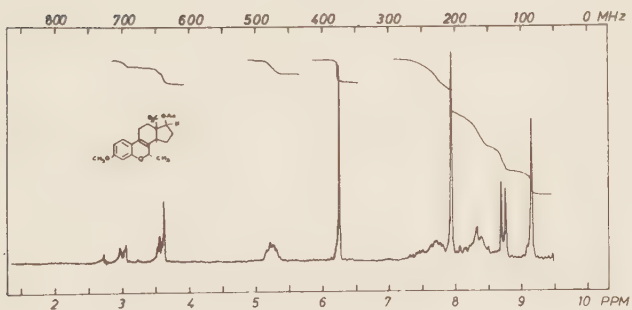
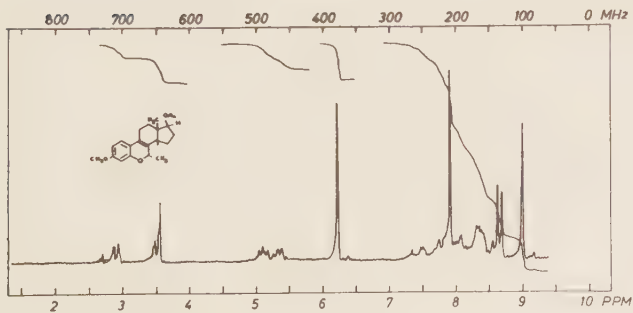


Abb. 5



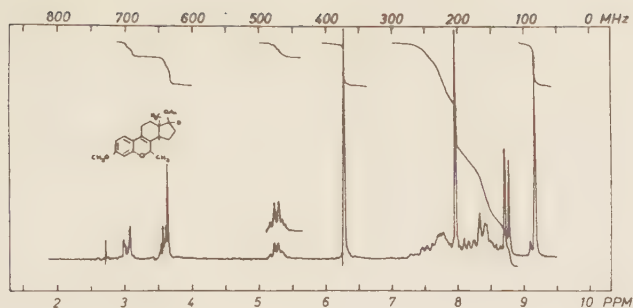
Im Spektrum von XIVa-2 (Abb. 3) ist das Signal bei $\tau = 9,0$ der 13β -Methylgruppe zuzuordnen, ebenso wie im Spektrum von XXIIa-2 (Abb. 5) das Signal bei $\tau = 9,0$. Dagegen liegt das Signal für die 13β -Methylgruppe im Spektrum von XVa-2 (Abb. 4) bei $\tau = 9,15$. Durch die gleiche Lage dieses Signals bei XIVa-2 und XXIIa-2 deutet sich an, daß sich die Entfernung der 13β -Methylgruppe zur diamagnetisch abschirmenden Doppelbindung von C-8 nach C-9 nicht geändert hat. Dies ist dem Modell nach nur verständlich, bei einer cis-Verknüpfung der Ringe C/D in XXIIa-2. Bei XVa-2 wird die Entfernung dem Modell nach kleiner, wodurch sich das Signal für die 13β -Methylgruppe nach höherem Feld verschiebt ^{31, 32)}.

Abb. 6 ³¹⁾



Im Spektrum von XVa-2 (Abb. 4) stellt das nicht aufgelöste Signal $\tau = 5,25$ die Summe der Signale für das H-Atom an C-17 und für das H-Atom an C-7 dar. Diese Tatsache wird bewiesen durch den Vergleich mit dem Kernresonanz-Spektrum von XVa-4 (Abb. 7), bei welchem das Signal für das H-Atom an C-17 durch Deuterierung entfernt worden ist. Für diese Deuterierung wird XIIIa mit Lithiumtetradeuteroaluminat zu XIVa-3 reduziert, welches zu XVa-3 katalytisch hydriert wird vor der Acetylierung zu XVa-4.

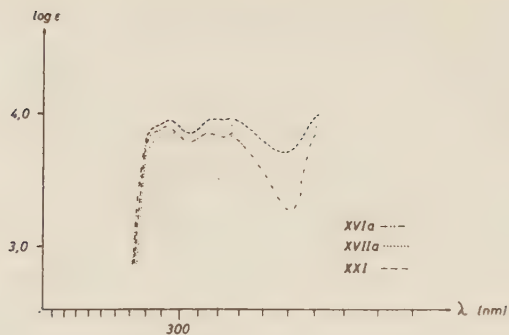
Abb. 7



Im Spektrum von XVa-4 (Abb. 7) liegt bei $\tau = 5,25$ ein Quadruplett mit der Kopplungskonstanten $J = 6$ Hz. Diese Kopplungskonstante ist identisch mit der Kopplungskonstanten des Dubletts bei $\tau = 8,75$ für die Methylgruppe an C-7. Demnach ist das Quadruplett bei $\tau = 5,25$ dem H-Atom an C-7 zuzuordnen²⁰⁾. Bemerkenswerterweise liegen im Spektrum von cis-verknüpftem XXIIa-2 die Signale für das H-Atom an C-17 bei $\tau = 5,1$ (Triplet) und für das H-Atom an C-7 bei $\tau = 5,35$ (Quadruplett).

Die Oppenauer-Oxidation von XVa-1 zu XVIa verläuft mit Cyclohexanon und Aluminiumisopropylat in Toluol ergiebiger als mit Aceton und Aluminium-isopropylat in Benzol. Bei der sauren Behandlung von XVIa entsteht XVIIa, dessen Doppelbindung von C-9 nach C-11 durch den Vergleich der UV-Spektren von XVIa, XVIIa und XXI bewiesen wird. (Abb. 8).

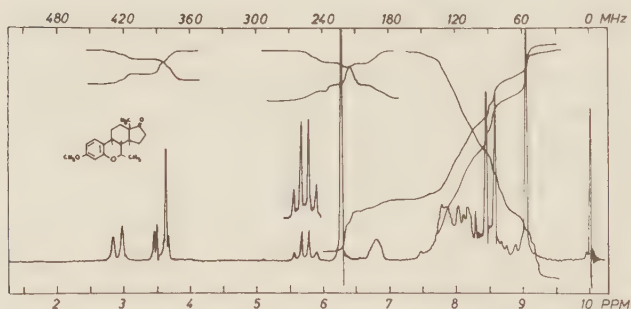
Abb. 8



Die β -Stellung des H-Atoms an C-8 führt nach R. B u c o u r t ²²⁾ zu einem energieärmeren Molekül, als es bei der α -Stellung der Fall wäre. Dieser Befund dürfte durch Arbeiten über entsprechende alicyclische Verbindungen gesichert sein ³³⁾.

Die katalytische Hydrierung von XVIIa zu XVIIIa, 7 α -Methyl-6-oxaöstron-methyläther vom Schmp. 138-140° verläuft rasch. Im Kernresonanz-Spektrum von XVIIIa (Abb. 9) zeigt das Quadruplett

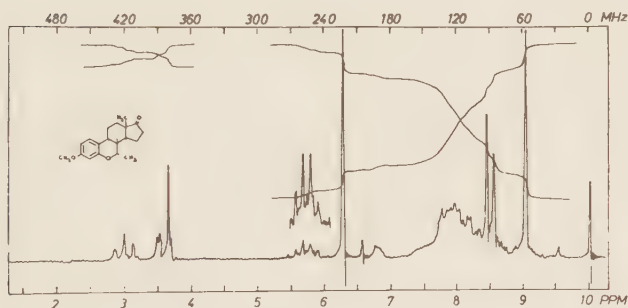
Abb. 9



bei $\tau = 5,7$ keine weitere Feinaufspaltung durch das H-Atom an C-8. Damit ist eine diaxiale trans-Kopplung zwischen den H-Atomen an C-8 und C-7 ausgeschlossen, wodurch der Methylgruppe an C-7 und dem H-Atom an C-8 eine diaxiale trans-Stellung zugewiesen wird. Da dem H-Atom an C-8 β -Stellung zukommt, muß der Methylgruppe an C-7 α -Stellung zugewiesen werden.

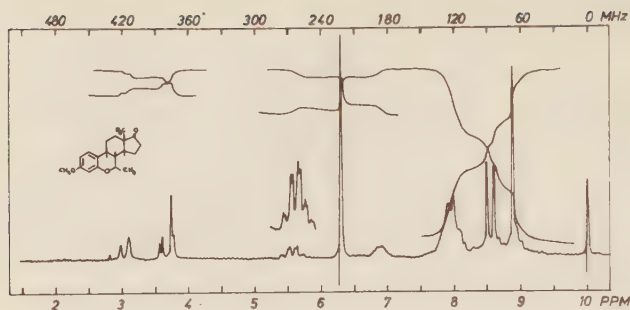
Das Isomere von XVIIIa mit cis-Verknüpfung der Ringe B/C XX vom Schmp. $107-109^{\circ}$ wird durch katalytische Hydrierung von XVIa leicht erhalten.

Abb. 10



Im Kernresonanz-Spektrum von XX (Abb. 10) ist das Quadruplett $\tau = 5,75$ für das H-Atom an C-7 aufgespalten, ebenso wie das Quadruplett bei $\tau = 5,6$ im Kernresonanz-Spektrum von XXIV (Abb. 11), infolge der Wechselwirkung von dem 8α H-Atom

Abb. 11



mit dem 7 β -H-Atom. Diese Wechselwirkung entfällt zwischen dem 8 β -H-Atom und dem 7 β -H-Atom bei XVIIIa (Abb. 9), wodurch ein reines Quadruplett beobachtet wird.

Aus der Feinaufspaltung der Quadrupletts für das H-Atom an C-7 durch das H-Atom an C-8 bei XX und XXIV ist mit Hilfe der Karplus-Gleichung ²¹⁾ die Größe des dihedralen Winkels zwischen beiden H-Atomen abzuschätzen. Aus Dreiding-Modellen wird der dihedrale Winkel zwischen dem H-Atom an C-7 und dem H-Atom an C-8 vermessen und die nach der Karplus-Gleichung zu erwartenden Kopplungskonstanten $J_{7/8}$ abgeschätzt, welche die angenommene α -Stellung der Methylgruppe an C-7 sichern.

Tab. 1

	α CH ₃ an C-7	β CH ₃ an C-7	gemessen
XVIIIa	1-2 Hz	9-12 Hz	< 1 Hz
XX	6 Hz	1-2 Hz	8 Hz
XXIV	2-3 Hz	1 Hz	2,5 Hz

7 α -METHYL-6-OXAÖSTRON

Die Grignard-Umsetzung von 7-Hydroxy-2-methyl-chromanon-(4) (IX) mit Vinylmagnesiumbromid liefert kristallines XIb vom Schmp. 141-142⁰, dessen Umsetzung mit 2-Methyl-cyclopentandion-(1, 3) zu XIIb führt, welches in saurer Lösung mit einer Ausbeute von 64 % d. Th. bezogen auf IX zu XIIIb cyclisiert.

Wegen der Unlöslichkeit dieser phenolischen Verbindung in Benzol wird der 2'-Tetrahydropyranyläther XIIIc hergestellt. Diese gegen Basen stabile Schutzgruppe blieb bei der Natriumborhydrid-Reduktion von XIIIc $\longrightarrow$ XIVc-1 erhalten, ebenso bei der katalytischen Hydrierung XIVc-1 $\longrightarrow$ XVc-1 und bei der Oppenauer-Oxidation XVc-1 $\longrightarrow$ XVIc. Bei der sauren Behandlung von XVIc erfolgt sowohl Abspaltung der Schutzgruppe als auch Umlagerung zu XVIIb. Dessen katalytische Hydrierung ergibt 7 α -Methyl-6-oxaöstron (XVIIIb) vom Schmp. 180-183⁰.

Die UV-Spektren wurden mit dem ZEISS-Spektralphotometer M4QII aufgenommen. Fräulein Dr. G. Volz und Fräulein M. Mährlin danke ich herzlich für die Aufnahme eines großen Teils der IR-Spektren mit einem Infracord 137 der Fa. Perkin-Elmer. Im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg wurden weitere Ultrarot-Spektren mit einem ZEISS-Doppelstrahl-Gerät 86, sowie die Kernresonanz-Spektren mit Geräten der Fa. Japan Electron Optics von 60 und 100 MHz, gegen Tetramethyl-

silan (TMS $\tau = 10,0$) als inneren Standard gemessen. Hierfür
bin ich Frau A. N u d i n g, Fräulein R. S c h m i d t, Herrn
Dr. K. G e i b e l, Herrn Univ.-Doz. Dr. H. H o f m a n n,
Herrn Dipl.-Chem. G. S a l b e c k und Herrn Dipl.-Chem.
R. W a g n e r zu Dank verpflichtet.

Darüber hinaus danke ich Herrn Univ.-Doz. Dr. H. H o f-
m a n n besonders herzlich für die anregenden Diskussionen bei
der Auswertung der Spektren.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Elementaranalysen wurden bei A. B e r n h a r d t, Mülheim/Ruhr, bzw. bei Dr. F. und E. P a s c h e r, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert für C = 12,011 zugrunde.

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Lindström.

Wenn nichts anderes angegeben, wurden die Analysenproben 24 Stdn. über P_2O_5 i. V. getrocknet.

Unter Ligroin ist das bei $90-100^\circ$, unter Benzin das bei $60-70^\circ$, unter Petroläther das bei $40-60^\circ$ siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe, unter Alkohol 96-prozentiges Äthanol, mit 1 % Petroläther vergällt, zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 6, stabilisiert mit 1 % Äthanol, als Kohle Carbo medicinalis DAB 6 (E. MERCK A.G.) und als Celite benutzte man Celite 503 (Johns-Manville Intern. Corp., New York).

Unter flüssigem Ammoniak ist Ammoniakgas zu verstehen, welches durch vier mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2,5 cm und einer Länge von 0,5 m, 0,5 m, 0,25 m, 0,25 m geleitet und anschließend bei etwa -70° in einer Kühlfalle kondensiert wurde.

Als $Pd(OH)_2/BaSO_4$ -Katalysator verwendete man das Präparat der Fa. DEGUSSA : Bariumsulfat mit 5 % Palladium. Den $Pd/CaCO_3$ -Katalysator, welcher Calciumcarbonat mit 5 % Palladium enthielt, verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen der Fa. F. Hoffmann-

La Roche & Co., A.G., Basel.

Die Angabe der Lösungsmittelmengen bezieht sich auf Raumteile.

Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G nach S t a h l (E. MERCK A.G.), bei der Säulenchromatographie neutrales Aluminiumoxid stand. nach B r o c k m a n n (E. MERCK A.G.) verwendet. Für das Dünnschichtchromatogramm (DC) diente, wenn nichts anderes angegeben, als Fließmittel Benzol/Aceton, 95+5, und als Sprühreagenz konzentrierte Schwefelsäure.

Alle Verbindungen mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen stellen Racemate dar.

7-Methoxy-chromanon-(4) (II) ¹³⁾

32,8 g (0,2 Mol) I ¹³⁾ wurden in 0,5 l Aceton gelöst, 83 g (0,6 Mol) trockenes Kaliumcarbonat zugegeben und die Suspension unter Rühren auf einem Infrarot-Heizbad (Infrabad) zum Sieden gebracht. Langsam wurden 27,7 g (0,22 Mol) Dimethylsulfat zugetropft und unter Rühren 6 Stdn. am Rückfluß gekocht. Das Kaliumcarbonat wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert. Sobald die Temperatur des übergelassenen Lösungsmittels 56° überstieg, wurde die Destillation abgebrochen. Das zurückbleibende, dunkelbraune Öl wurde mit 0,75 l Wasser übergossen und es trat Kristallisation ein. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank wurden die Kristalle abgesaugt. Sie wurden bei 12 mm Hg in einen Schwertkolben destilliert. Es ging bei 175-176° ein blaßgelbes Öl über. Man erhielt 31,2 g (87,8 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 54-56° (Schmp. Lit. ¹³⁾ 55-56°).

7-Hydroxy-2-methyl-chromanon-(4) (IX) ^{13, 34)}

55 g (0,5 Mol) Resorcin und 95 g (1,1 Mol) Crotonsäure wurden in einer Reibschale verrieben. Dann füllte man das Gemisch in eine Gußstahlbombe, setzte 0,5 l technische, wasserfreie Flußsäure ⁺⁾ hinzu und erhitzte im Wasserbad 2 Stdn. bei 80°. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches goß man im Polyäthyleneimer auf etwa 5 kg Eis und nutschte nach 2 Stdn. Stehen bei Zimmertempera-

+) Den Farbenfabriken Bayer A.G., Anorganische Abteilung, Leverkusen, danken wir für die Lieferung dieses Produktes.

tur ab. Der Niederschlag wurde solange mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat gegen Universalindikatorpapier einen pH-Wert von 6-7 zeigte. Man löste die feste, hellgelbe Substanz in 3 l 1,5-prozentiger Natronlauge und ließ zwei Tage bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wurde vor dem Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure mit Eis versetzt. Es fiel eine gelbe Substanz, die nach dem Abnutschen und Trocknen bei 120° 75 g (84 % d. Th.) wog und bei 175-180° schmolz. (Schmp. Lit. ^{13, 34} 174°, 180-183°). Eine aus Methanol mehrfach umgelöste Probe mit dem Schmp. 183-186° diente zur Messung des NMR-Spektrums.

NMR-Spektrum in C₅D₅N : Signale bei τ = 8,6 Dublett, J = 7,5 Hz (CH₃ an C-2); τ = 7,3 Dublett (2H an C-3); τ = 5,4 Multiplett (H an C-2); τ = 3,2 bis τ = 2,7 Multiplett (aromatische H an C-5, C-6 und C-8).

7-Methoxy-2-methyl-chromanon-(4) (X) ^{13, 34}

36 g (0,2 Mol) IX und 83 g (0,6 Mol) wasserfreies Kaliumcarbonat wurden in 0,5 l trockenem Aceton aufgeschlämmt und in einem Infrabad zum Sieden erhitzt. Unter Rühren und weiterem Erwärmen wurden 27,7 g (0,22 Mol) Dimethylsulfat langsam zugetropft. Nach 6 Stdn. wurde die Lösung warm filtriert, mit 0,1 l Aceton nachgewaschen und in 3-4 l Eiswasser gegossen. Das Produkt fiel sofort aus und lieferte nach dem Abnutschen und Trocknen an der Luft 37 g (97,4 % d. Th.) leicht gelbe Kristalle vom Schmp. 75-76° (Schmp. Lit. ^{13, 34} 77°).

NMR-Spektrum in CDCl_3 : Signale bei $\tau = 8,55$ Dublett, $J = 7 \text{ Hz}$ (CH_3 an C-2); $\tau = 7,45$ Dublett (2H an C-3); $\tau = 6,25$ Singulett (CH_3 der Methoxygruppe); $\tau = 5,5$ Multiplett (H an C-2); $\tau = 3,7$ bis $\tau = 2,2$ Multiplett (aromatische H an C-5, C-6 und C-8).

Vinylbromid ³⁵⁾

In einem mit Intensivkühler, Rührer und Tropftrichter ausgestatteten 2 l Dreihalskolben wurden zu einer Lösung von 112 g (2 Mol) Kaliumhydroxid in 230 ml Wasser und 430 ml Alkohol unter Rühren 104 ml (1,2 Mol) 1,2-Dibromäthan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde im Wasserbad bei 60° gehalten. Durch den Intensivkühler entwich Vinylbromid (Kühlwassertemperatur $17-18^\circ$), welches nach Passieren einer mit Wasser gefüllten Waschflasche und eines Calciumchlorid-Trockenturmes in einer auf etwa -60° (Kohlendioxid/Aceton) gehaltenen Kühlfalle aufgefangen und mit einigen Kristallen Hydrochinon stabilisiert wurde. Man erhielt 96 g (75 % d. Th.) einer wasserklaren Flüssigkeit.

2-METHYL-CYCLOPENTANDION-(1,3) ^{36, 37, 38)}

a) Aus Butanon-(2) und Oxalsäure-diäthylester ^{36, 39, 40)}

2-Methyl-5-carbäthoxycarbonyl-cyclopentantrion-(1,3,4) ³⁹⁾

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 23 g (1 Mol) Natrium in 315 ml absolutem Äthanol wurden unter Rühren und Eiskühlung in 15 Min. eine vorgekühlte Lösung von 45 ml (0,5 Mol) Butanon-(2) und 150 ml (1,1 Mol) Oxalsäure-diäthylester eingetropf. Die Mischung wurde unter Rühren auf Raumtemperatur gebracht, anschließend 30 Min. unter Rückfluß gekocht, wieder auf Raumtemperatur gebracht und langsam mit einer kalten Mischung von 30 ml Wasser und 30 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Das ausgefallene Natriumsulfat wurde abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit wurden auf 0,1 l i. V. eingengt. Es bildete sich ein kristalliner Niederschlag, der abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen wurde; er schmolz bei 162-163°. Das alkoholische Filtrat wurde i. V. weiter eingengt und ergab in kleiner Menge Rohprodukt vom Schmp. 159-161°. Man erhielt insgesamt 60 g (53,2 % d. Th. bezogen auf Butanon-(2)) vom Schmp. 156-160°. (Ausb. Lit. ³⁹⁾ 38 % d. Th., Schmp. Lit. ³⁹⁾ 160-163°).

2-Methyl-cyclopentantrion-(1,3,4) ³⁹⁾

30 g (0,133 Mol) 2-Methyl-5-carbäthoxycarbonyl-cyclopentantrion-(1,3,4) wurden mit einer Mischung aus 150 ml Wasser und 150 ml 85 prozentiger Phosphorsäure eine halbe Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf -10° abgekühlt, die ausgefallene Oxalsäure abfiltriert und mit Eiswasser nachgewaschen.

Filtrat und Waschwasser wurden mit Äther solange ausgeschüttelt, bis dieser Extrakt farblos war. Die vereinigten Auszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. V. abgedampft. Der Rückstand wurde in 150 ml Wasser aufgenommen, mit Kohle gekocht und filtriert. Das Filtrat wurde auf 50 ml eingeeengt, wobei sich lange, gelbe Nadeln abschieden, welche ein Mol Kristallwasser enthielten. Die Mutterlauge wurde weiter eingeeengt, worauf noch weiteres Produkt fiel. Man erhielt 13,5 g (70,5 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 72-76°. (Ausb. Lit.³⁹⁾ 59 % d. Th., Schmp. Lit.³⁹⁾ 74-79°).

2-Methyl-cyclopentantrion-(1,3,4)-4-semicarbazon⁴⁰⁾

29 g (0,2 Mol) 2-Methyl-cyclopentantrion-(1,3,4) wurden in 200 ml Alkohol gelöst. Dann fügte man 200 ml Wasser hinzu und versetzte die Lösung mit 22 g (0,2 Mol) Semicarbacid-hydrochlorid und 30 g Natriumacetat in 200 ml Wasser. Es fiel sofort ein gelblicher Niederschlag, der abgesaugt und bei 100° getrocknet wurde. Man erhielt 33 g (93 % d. Th.) eines gelblichen Pulvers, welches bis 300° nicht schmolz. (Ausb. Lit.⁴⁰⁾ 93 % d. Th., Schmp. Lit.⁴⁰⁾ > 300°).

2-Methyl-cyclopentandion-(1,3)⁴⁰⁾

Es wurden 15 g Kaliumhydroxid in 150 ml Äthylenglycol gelöst. Hierzu wurden 15 g (0,0825 Mol) 2-Methyl-cyclopentantrion-(1,3,4)-4-semicarbazon gegeben und die Lösung 14 Stdn. bei 170-200° gehalten. Das Lösungsmittel wurde i. V. abdestilliert und es blieb ein tiefbraunes Pulver, welches in 250 ml Wasser aufgenommen wurde. Die Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 gebracht. Nach längerem Stehen fielen 10 g tiefbraunes Rohprodukt,

das aus wenig kochendem Wasser mit Kohle umgelöst wurde. Es fielen 5,15 g farblose Kristalle vom Schmp. $210-212^{\circ}$. Die Mutterlauge wurde im Extraktor etwa 24 Stdn. lang einer kontinuierlichen Ätherextraktion unterworfen. Beim Eindampfen des Ätherextraktes i. V. erhielt man 530 mg farblose Kristalle vom Schmp. $210-212^{\circ}$. Insgesamt erhielt man 5,68 g (61,5 % d. Th.). (Ausb. Lit.⁴⁰) 92 % d. Th. Rohprodukt, Schmp. Lit.⁴⁰) $214-215^{\circ}$).

b) Aus N-Methyl-succinimid und Äthylmagnesiumbromid ^{37,41,42)}

N-Methyl-succinimid ⁴¹⁾

In einem 1 l Weithals-Erlenmeyerkolben wurden 163 g (2,42 Mol) Methylammoniumchlorid in 270 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung wurden vorsichtig unter Rühren und Eiskühlung 97 g (2,42 Mol) Natriumhydroxid-Plätzchen gegeben, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches unter 10° gehalten wurde. Von dem ausgefallenen Natriumchlorid wurde abfiltriert und das Filtrat in einen Fraktionierkolben überführt. Hierzu wurden 336 g (2 Mol) Bernsteinsäure gegeben und durch Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Anschließend wurde das Wasser bei $99-100^{\circ}$ abdestilliert, und von $140-240^{\circ}$ ging eine wasserklare Flüssigkeit über, welche nach längerem Stehen kristallin erstarrte. Das Rohprodukt wurde aus wenig Alkohol umgelöst und man erhielt 111 g (49 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $62-65^{\circ}$. (Ausb. Lit.⁴¹) 65,7 % d. Th., Schmp. Lit.⁴¹) $66-70^{\circ}$).

4-Oxo-hexansäure ⁴²⁾

9,6 g (0,395 Mol) Magnesiumspäne und 100 ml wasserfreier Äther wurden in einen 1 l Dreihalskolben gegeben und unter Rühren 29 ml (0,4 Mol) Äthylbromid zugetropft. Anschließend wurde die Lösung 1/2 Stde. auf einem Infrabad zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde zu dem Grignard-Reagenz unter Rühren eine Lösung von 34 g (0,31 Mol) N-Methyl-succinimid in 190 ml trockenem Benzol langsam zugetropft und wieder für eine halbe Stunde auf einem Infrabad zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Suspension zersetzte man mit 200 ml einer 20-prozentigen Schwefelsäure, destillierte die organischen Lösungsmittel ab und kochte die zurückbleibende, wäßrige Lösung 5 Stdn. unter Rückfluß. Die abgekühlte Lösung versetzte man mit soviel Ammoniumsulfat, daß ein Rest ungelöst blieb, und extrahierte mit Äther. Nach dem Waschen der ätherischen Lösung mit gesättigter Ammoniumsulfat-Lösung und Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther i. V. abgedampft. Der ölige Rückstand wurde einer Destillation bei Wasserstrahlvakuum unterworfen und man erhielt 16 g (41,1 % d. Th.) eines bei 140-148°⁰ übergehenden, wasserhellen Öls, welches im Kühlschrank erstarrte. Die farblosen Kristalle besaßen einen Schmp. von 39-40°⁰. (Ausb. Lit. ⁴²⁾ 58 % d. Th., Schmp. Lit. ⁴²⁾ 39-40°⁰).

2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) ³⁷⁾

In einem 250 ml Rundkolben wurden 32 g (0,24 Mol) sublimiertes Aluminiumchlorid, 9,3 g (0,1 Mol) Propionylchlorid und 6,5 g (0,05 Mol) 4-Oxo-hexansäure in 30 ml trockenem Nitrobenzol gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. auf 80°⁰ gehalten. Nach dem Abkühlen auf 10°⁰ versetzte man die Lösung vorsichtig mit

50 ml Eiswasser, kühlte die Mischung auf 0° und saugte das ausgefallene Rohprodukt ab. Nach dem Umlösen aus Wasser mit Kohle blieben 2 g (36 % d. Th.) farblose Kristalle mit dem Schmp. $210-215^{\circ}$. (Ausb. Lit. ³⁷⁾ 70 % d. Th., Schmp. Lit. ³⁷⁾ $213-215^{\circ}$).

I. Verbindungen zur Reihe des 6-Oxaöstron-methyläthers

7-Methoxy-4-vinyl-chromanol-(4) (III) ⁶⁾

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer wurden unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoff 6,7 g (0,275 Mol) Magnesiumspäne in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) suspendiert und auf 30° erwärmt. Zugetropt wurde ein Fünftel einer Lösung von 25 ml (0,355 Mol) Vinylbromid in 30 ml THF. Erst nachdem die Reaktion angesprungen war, wurden die restlichen vier Fünftel unter Rühren zugetropft. Anschließend wurde auf einem Infrabad $1/2$ Sde. zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde nach Ersatz des Rückflußkühlers durch ein Kältethermometer im Kältebad mit Kohlendioxid und Aceton auf etwa -40° gebracht, mit 20 ml Äther verdünnt und unter weiterem Rühren eine Lösung von 13,4 g (75 mMol) II in 25 ml trockenem THF und 100 ml absolutem Äther so langsam zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über -20° stieg.

Es wurde dann bei -15° noch 3 Stdn. gerührt, woraufhin der Ansatz ohne Rühren im Kältebad über Nacht sich selbst überlassen blieb. Anderntags wurde weitere 7 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, die Suspension auf -20° gebracht und 200 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung so langsam zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches unter -10° blieb. Es wurde solange weiter gerührt, bis die trübe Suspension sich in zwei klare Phasen trennte. Die abgetrennte organische Phase wurde mit 2n Natriumcarbonat-Lösung sowie mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. V. im kalten Wasserbad eingedampft. Als Rohprodukt von III blieb ein hochviskoses Öl, welches aus etwa 0,4 l Benzin 12,25 g (79,5 % d. Th.) schwachbräunliche Nadeln vom Schmp. $83-85^{\circ}$ ergab. Im DC zeigte sich ein brauner Fleck mit Rf 0,46.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,24)	Ber.:	C	69,89 %	H	6,84 %
	Gef.:	C	69,41 %	H	7,12 %

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3750 cm^{-1} (ν_{OH}) und bei 1631 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

3-Methoxy-8,14-seco-6-oxaöstra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-14,17-dion (IV) ⁶⁾

Zur Lösung des Rohproduktes von III in 53 ml Xylol und 27 ml tert. Butanol wurden 8,4 g (75 mMol) 2-Methylcyclopentandion-(1,3) und 3 ml Triton B (35 % in Methanol) gegeben und unter Rühren 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 250 ml Äther verdünnt und 1/2 Stde. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5-prozentiger Natronlauge sowie mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des

Lösungsmittels i. V. kristallisierte der Rückstand aus etwa 80 ml Methanol. Man erhielt 7,75 g (34 % d. Th. bezogen auf II) farblose Kristalle vom Schmp. 109-110° (Schmp. Lit.⁶⁾ 107-111°). Im DC zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,57.

$C_{18}H_{20}O_4$ (300,36)	Ber.:	C 71,98 %	H 6,71 %
	Gef.:	C 71,87 %	H 6,77 %

UV-Spektrum in Methanol: $\lambda_{\min}$ 244 nm (ϵ = 7500); $\lambda_{\max}$ 263 nm (ϵ = 13000); $\lambda_{\min}$ 286 nm (ϵ = 3700); $\lambda_{\max}$ 308 nm (ϵ = 7300).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1785 cm^{-1} und bei 1745 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$); bei 1635 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

3-Methoxy-6-oxaöstra-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on (V)⁶⁾

1,5 g (5 mMol) IV wurden in 50 ml Methanol gelöst und bis zur Trübung portionsweise etwa 15 ml konz. Salzsäure unter Kühlung zugegeben. Es fielen farblose Kristalle, welche abgenutscht und i. V. über Kaliumhydroxid getrocknet wurden. Nach dem Umlösen aus etwa 100 ml Methanol erhielt man 1,02 g (72,4 % d. Th.) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 149-151° (Schmp. Lit.⁶⁾ 148-152°). Im DC zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,77.

$C_{18}H_{18}O_3$ (282,34)	Ber.:	C 76,57 %	H 6,43 %
	Gef.:	C 75,43 %	H 6,44 %

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\max}$ 246 nm (ϵ = 15200) ;
 $\lambda_{\min}$ 274 nm (ϵ = 5300) ;
 $\lambda_{\max}$ 333 nm (ϵ = 21400) .

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1745 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) und
bei 1620 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) .

3-Methoxy-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17-on (VI) ⁶⁾

500 mg Pd/CaCO₃-Katalysator wurden in 20 ml thiophen-freiem Benzol (Fa. Riedel-de Haen A.G.) in einer Schüttelente unter Normaldruck vorhydriert. Nach Zugabe von 2,82 g (10 mMol) V, gelöst in 80 ml thiophenfreiem Benzol, wurde 4-14 Tage geschüttelt, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu sehen war. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. V. eingedampft. Es blieb ein gelbliches Öl, welches aus etwa 100 ml Methanol 1,5 g leicht violette, um $120-135^{\circ}$ schmelzende Kristalle ergab. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol blieben 300 mg (10,5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $149-156^{\circ}$. (Schmp. Lit. ⁶⁾ $146-151^{\circ}$). Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit Rf 0,69.

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\min}$ 256 nm (ϵ = 5600) ;
 $\lambda_{\max}$ 288 nm (ϵ = 9200) ;
 $\lambda_{\min}$ 294 nm (ϵ = 8800) ;
 $\lambda_{\max}$ 310 nm (ϵ = 10300).

3-Methoxy-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 9 (11)-tetraen-17-on (VII) ⁶⁾

1 g (3,52 mMol) VI wurden in einer Lösung von 5 ml konz. Salzsäure und 25 ml Alkohol 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die violette Lösung wurde nach dem Abkühlen abgenutscht. Die bei 178-186° schmelzenden Kristalle wogen 880 mg. Aus Methanol umgelöst blieben 750 mg (75 % d. Th.) violett getönte Kristalle vom Schmp. 185-188°. (Schmp. Lit. ⁶⁾ 175-179°).

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\min}$ 246 nm (ϵ = 8800);
 $\lambda_{\max}$ 262 nm (ϵ = 14100);
 $\lambda_{\min}$ 284 nm (ϵ = 3200);
 $\lambda_{\max}$ 306 nm (ϵ = 7300).

8 α -6-Oxaöstron-methyläther (VIII) ⁶⁾

1,41 g (5 mMol) V wurden in 50 ml Aceton gelöst und in einer Schüttelente mit 1,2 g Pd(OH)₂/BaSO₄-Katalysator bei Normaldruck über Nacht hydriert. Es wurde vom Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat i. V. eingedampft. Es blieb ein glasiger Schaum, der aus etwa 25 ml Methanol umgelöst wurde, wobei 700 mg (49 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 146,5 - 147° anfielen. (Schmp. Lit. ⁶⁾ 146-148°). Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit Rf 0,71.

C ₁₈ H ₂₂ O ₃ (286,38)	Ber.: C 75,48 %	H 7,75 %
	Gef.: C 74,82 %	H 7,78 %

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\min}$ 254 nm (ϵ = 1000);
 $\lambda_{\max}$ 282 nm (ϵ = 3800).

IR-Spektrum in KBr: Bande u. a. bei 1733 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$).

II. Verbindungen zur Reihe des 7 α -Methyl-6-oxaöstron-methyläthers

7-Methoxy-2r-methyl-4t-vinyl-chromanol-(4) (XIa)

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer wurden unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoff 3,65 g (0,15 Mol) Magnesiumspäne in 25 ml trockenem THF suspendiert und auf 30° erwärmt. Zugetropft wurde ein Fünftel einer Lösung von 18 ml (0,256 Mol) Vinylbromid in 15 ml THF. Erst nachdem die Reaktion angesprungen war, wurden die restlichen vier Fünftel unter Rühren zugetropft. Anschließend wurde auf einem Infrabad 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde nach Ersatz des Rückflußkühlers durch ein Kältethermometer im Kältebad mit Kohlendioxid und Aceton auf etwa -50° gebracht, mit 10 ml Äther verdünnt und unter weiterem Rühren eine Lösung von 7,7 g (40 mMol) X in 15 ml trockenem THF und 100 ml absolutem Äther so langsam zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über -20° stieg. Es wurde dann bei -15° noch 3 Stdn. gerührt, woraufhin der Ansatz im Kältebad ohne Rühren über Nacht sich selbst überlassen blieb. Anderntags wurde die Suspension auf -20° gebracht und 100 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung so langsam zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches unter -10° blieb. Es wurde solange weiter gerührt, bis die trübe Suspension sich in zwei klare Phasen trennte. Die abgetrennte, organische Phase wurde mit 2n Natriumcarbonat-Lösung sowie mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. im kalten Wasserbad eingedampft. Als Rohprodukt von XIa blieben 8,5 g (96,5 % d. Th.) eines gelben Öls. Im DC zeigte sich ein brauner Fleck mit Rf 0,51.

3-Methoxy-7 α -methyl-8, 14-seco-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 9(11)-
tetraen-14, 17-dion (XIIa)

a) Aus XIa : Zur Lösung des Rohproduktes von XIa in 30 ml Xylol und 15 ml tert. Butanol wurden 4,8 g (43 mMol) 2-Methyl-cyclopentandion-(1, 3) und 1,6 ml Triton B (40 % in Methanol) gegeben und unter Rühren 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 125 ml Äther verdünnt und 1/2 Stde. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5-prozentiger Natronlauge sowie mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. V. erhielt man aus etwa 10 ml Methanol 5,3 g farblose Kristalle, welche bei 95-99° schmolzen. Umlösen aus etwa 40 ml Methanol ergab 4,65 g (36,9 % d. Th. bezogen auf X) farblose Kristalle vom Schmp. 99,5 - 101,5°. Im DC zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,64.

$C_{19}H_{22}O_4$ (314,39)	Ber.:	C 72,60 %	H 7,04 %
	Gef.:	C 72,57 %	H 6,88 %

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\min}$ 248 nm (ϵ = 10000);
 $\lambda_{\max}$ 265 nm (ϵ = 15700);
 $\lambda_{\min}$ 288 nm (ϵ = 4900);
 $\lambda_{\max}$ 312 nm (ϵ = 9300).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1783 cm^{-1} und bei 1737 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$); bei 1624 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

b) Aus XIIb : 600 mg (2 mMol) XIIb wurden in 50 ml Methanol gelöst und solange mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung ⁴³⁾ versetzt, bis die Gelbfärbung der Lösung bestehen blieb. Die Lösung wurde dann mit Äther auf 200 ml gebracht, das Gemisch mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. ein-

gedampft. Man erhielt 470 mg bei 85-90° schmelzende Kristalle. Erneute Kristallisation aus Methanol mit Zusatz von Kohle ergaben 300 mg (48 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 99-101°, welcher durch Beimischung mit aus XIa hergestelltem XIIa sich nicht erniedrigte. Ebenso war das DC identisch.

3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen-17-on (XIIIa)

3,14 g (10 mMol) XIIa wurden in 100 ml Methanol unter Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen wurden 50 ml konz. Salzsäure portionsweise zugesetzt. Nach jedem Salzsäurezusatz wurde gekühlt. Die Lösung trübte sich und es fielen farblose Kristalle, die nach zweistündigem Stehen im Kühlschrank abgesaugt und i. V. über Kaliumhydroxid getrocknet wurden. Man erhielt 2,7 g eines bei 137-140° schmelzenden, gelben Kristallpulvers. Kristallisation aus etwa 70 ml Methanol ergab 2 g (68,6 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 139-141°. Im DC zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,83.

C ₁₉ H ₂₀ O ₃ (296,37)	Ber.:	C 77,00 %	H 6,80 %
	Gef.:	C 76,72 %	H 6,78 %

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\max}$ 248 nm (ϵ = 17000);
 $\lambda_{\min}$ 276 nm (ϵ = 6500);
 $\lambda_{\max}$ 334 nm (ϵ = 22600).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1760 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$) und bei 1640 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=C}}$).

3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen-
17 β -ol (XIVa-1)

a) Aus XIIIa mit NaBH₄: 1,5 g (5 mMol) XIIIa wurden in 150 ml Methanol gelöst und mit 760 mg (20 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wurde 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt und dann in 350 ml Wasser gegossen. Die Suspension wurde mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen i. V. blieben 1,4 g eines bei 154-157⁰ schmelzenden, gelben Kristallpulvers. Aus etwa 30 ml Methanol kristallisierten 1,2 g (80 % d. Th.) farblose Schuppen vom Schmp. 160,5 - 161⁰. Im DC zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,30.

C ₁₉ H ₂₂ O ₃ (298,39)	Ber.:	C 76,47 %	H 7,43 %
	Gef.:	C 76,19 %	H 7,37 %

UV-Spektrum in Chloroform: λ_{max} 250 nm (ϵ = 14100);
 λ_{min} 275 nm (ϵ = 5400);
 λ_{max} 336 nm (ϵ = 22100).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3750 cm⁻¹ (ν_{OH}) und bei 1645 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=C}}$).

b) Aus XIIIa mit LiAlH₄: 300 mg (1 mMol) XIIIa wurden in 15 ml trockenem Äther gelöst und mit 9,5 mg (0,25 mMol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach einer Stde. wurde die Lösung mit Äther auf 30 ml gebracht, mit 2n Schwefelsäure, 2n Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Umlösen des Rückstandes aus Methanol ergab 200 mg (66,6 % d. Th.)

Kristalle, welche identisch waren mit dem nach a) erhaltenen Produkt nach DC, Schmp. und Schmp. eines Gemisches.

c) Aus XIVb-1 mit CH_2N_2 : 569 mg (2 mMol) XIVb-1 wurden in 50 ml Methanol gelöst und solange mit einer ätherischen Diazomethanlösung ⁴³⁾ versetzt, bis die Gelbfärbung der Lösung bestehen blieb. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und es blieb ein Rückstand, der aus 5 ml Methanol kristallisiert 360 mg (60,5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 159-161⁰ ergab, welche mit dem nach a) erhaltenen Produkt nach DC, Schmp. und Schmp. eines Gemisches identisch waren.

3-Methoxy-17β-acetoxy-7α-methyl-6-oxaöstra-1,3,5 (10),8,14-pentaen (XIVa-2)

900 mg (3 mMol) XIVa-1 wurden in einer Mischung aus 1,5 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 3,5 ml trockenem Pyridin 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 40 ml Wasser gegeben und das Gemisch mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit 10-prozentiger Salzsäure und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Umlösen des Rückstandes aus 10 ml Cyclohexan gab 700 mg (68,6 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 152-154⁰.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (340,42)

Ber.:	C 74,09 %	H 7,11 %
Gef.:	C 73,48 %	H 7,26 %

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1755 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) und bei 1648 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

NMR-Spektrum in CDCl_3 : Signale bei $\tau = 9,0$ Singulett (CH_3 an C-13); $\tau = 8,65$ Dublett, $J = 6\text{ Hz}$ (CH_3 an C-7); $\tau = 7,9$ Singulett (CH_3 der Acetoxygruppe); $\tau = 6,2$ Singulett (CH_3 der Methoxygruppe); $\tau = 5,1$ bis $\tau = 4,8$ Multipllett (H an C-7 und H an C-17); $\tau = 4,7$ nicht aufgelöstes Signal (H an C-15); $\tau = 3,6$ bis $\tau = 2,7$ Multipllett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

3-Methoxy-7 α -methyl-17 α -d-6-oxaöstra-1,3,5 (10),8,14-pentaen-ol-17 β -d (XIVa-3)

3 g (10 mMol) XIIIa wurden in 200 ml trockenem Äther gelöst und mit 105 mg (2,5 mMol) Lithiumtetrahydroaluminat- d_4 versetzt. Nach 2 Stdn. wurden noch einmal 105 mg LiAlD_4 hinzugegeben und nach weiteren 2 Stdn. war die mit DC kontrollierte Reaktion beendet. Die ätherische Lösung wurde mit einer Mischung von 100 ml 2n Schwefelsäure und 200 ml Wasser gewaschen; anschließend mit 2n Natriumcarbonat-Lösung und Wasser, bevor sie über Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand aus etwa 50 ml Methanol umgelöst, wobei 2,34 g (78 % d. Th.) leicht gelbstichige Kristalle vom Schmp. $160\text{--}162^\circ$ anfielen. Durch Beimischung von XIVa-1 blieb der Schmp. von XIVa-3 unverändert.

3-Methoxy-17 β -acetoxy-7 α -methyl-17 α -d-6-oxaöstra-
1, 3, 5(10), 8, 14-pentaen (XIVa-4)

900 mg (3 mMol) XIVa-3 wurden in einer Mischung von 1,5 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 3,5 ml trockenem Pyridin 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 40 ml Wasser gegeben und das Gemisch mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit 10-prozentiger Salzsäure und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Beim Umlösen des Rückstandes aus 10 ml Cyclohexan erhielt man 620 mg (60,5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 151-153^o, deren Gemisch mit XIVa-2 vom Schmp. 152-154^o unverändert schmolz.

NMR-Spektrum in CDCl₃: Signale bei τ = 9,0 Singulett (CH₃ an C-13); τ = 8,65 Dublett, J = 6 Hz (CH₃ an C-7); τ = 7,9 Singulett (CH₃ der Acetoxygruppe); τ = 6,2 Singulett (CH₃ der Methoxygruppe); τ = 4,95 Quadruplett, J = 6 Hz (H an C-7); τ = 4,7 nicht aufgelöstes Signal (H an C-15); τ = 3,6 bis τ = 2,7 Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5(10), 8-tetraen-17 β -ol (XVa-1)

Es wurden 1,5 g Pd/CaCO₃ - Katalysator in 20 ml thiophenfreiem Benzol vorhydriert. Dazu kam die Lösung von 1,5 g (5 mMol) XIVa-1 in 40 ml thiophenfreiem Benzol. Es wurde in der Schüttelente 2-4 Stdn. hydriert, bis alles Ausgangsmaterial im DC verschwunden war. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. V.

eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol. Umlösen aus Methanol gab 1,24 g um 113-134° schmelzende, farblose Kristalle. Auch nach mehrmaligem Kristallisieren aus Methanol änderte sich das Schmelzverhalten nicht, weil offenbar Methanol eingeschlossen wurde. Deshalb löste man bei einem neuen Ansatz aus 5 ml Isopropanol um und erhielt 1,23 g (82 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 121,5 - 123,5°. Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit Rf 0,28. Ein Gemisch mit XXIIa-1 vom Schmp. 133,5 - 135° schmolz unter Depression bei 108-110°.

$C_{19}H_{24}O_3$	(300,42)	Ber.:	C 75,96 %	H 8,06 %
		Gef.:	C 75,55 %	H 7,97 %

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\min}$ 253 nm (ϵ = 2700);
 $\lambda_{\max}$ 288 nm (ϵ = 5700);
 $\lambda_{\min}$ 294 nm (ϵ = 5400);
 $\lambda_{\max}$ 308 nm (ϵ = 7000).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3660 cm^{-1} (ν_{OH}) und bei 1668 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

Umsetzung von XVa-1 in flüssigem Ammoniak mit Kalium:

1,5 g (5 mMol) XVa-1 wurden in 75 ml absolutem THF gelöst und unter Rühren in eine bei -60° gehaltene Lösung von 2,1 g (54 Tom) Kalium in 150 ml flüssigem Ammoniak getropft. Das Gemisch wurde 3 Stdn. bei -60° gerührt und dann vorsichtig eine Lösung von 8 g Ammoniumacetat in 300 ml Wasser zugegeben. Es wurde weiter gerührt, bis das Gemisch Raumtemperatur erreichte. Anschließend extrahierte man mit Äther, trocknete die ätherische Lösung über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel i. V. ab.

Es blieb ein blaßgelbes Öl. Dieses wurde mit Acetanhydrid und Pyridin, wie bei XIVa-2 beschrieben, acetyliert und das entstandene Öl ohne weitere Reinigung gemessen.

NMR-Spektrum in CDCl_3 : Signale bei $\tau = 9,35$ bis $\tau = 9,0$ Multiplett (CH_3 an C-13 und CH_3 an C-7); $\tau = 7,95$ und $7,8$ zwei Singulets (Acetoxygruppen an C-17 und an C-5, Ringöffnung); $\tau = 6,25$ Singulett (CH_3 der Methoxygruppe); $\tau = 5,25$ Triplett, $J = 8 \text{ Hz}$ (H an C-17); $\tau = 3,5$ bis $\tau = 2,7$ Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

3-Methoxy-17 β -acetoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1,3,5(10),8-tetraen (XVa-2)

a) Aus XVa-1 : 900 mg (3 mMol) XVa-1 wurden in einer Mischung von 1,5 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 3,5 ml trockenem Pyridin 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 40 ml Wasser gegeben und das Gemisch mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit 10-prozentiger Salzsäure und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Umlösen des Rückstandes aus Cyclohexan gab 710 mg (69,2 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $141-143^\circ$. Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit $R_f 0,83$. Ein Gemisch von XVa-2 mit bei $132-134^\circ$ schmelzendem XXIIa-2 schmolz unter Depression um $113-130^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (342,44)

Ber.:	C 73,66 %	H 7,65 %
Gef.:	C 73,72 %	H 7,66 %

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1752 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) und bei 1669 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

NMR-Spektrum in CDCl_3 : Signale bei $\tau = 9,15$ Singulett (CH_3 an C-13); $\tau = 8,75$ Dublett $J = 6\text{ Hz}$ (CH_3 an C-7); $\tau = 7,95$ Singulett (CH_3 der Acetoxygruppe); $\tau = 6,25$ Singulett (CH_3 der Methoxygruppe); $\tau = 5,25$ nicht aufgelöstes Signal (H an C-17 und H an C-7); $\tau = 3,7$ bis $\tau = 2,6$ Multipllett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

b) Aus XIVA-2: 900 mg (2,65 mMol) XIVA-2 in 50 ml thiophenfreiem Benzol wurden zu 900 mg Pd/ CaCO_3 -Katalysator gegeben und in der Schüttelente bei Normaldruck hydriert, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu sehen war. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Benzol i. V. abgedampft und der ölige Rückstand aus Cyclohexan kristallisiert. Man erhielt 850 mg um $135\text{--}140^\circ$ schmelzende Kristalle. Erneutes Umlösen aus Cyclohexan lieferte 600 mg (66,5 % d. Th.) farblose Kristalle, welche nach DC, Schmp. und Schmelzpunkt eines Gemisches mit aus XVA-1 hergestelltem XVA-2 identisch waren.

3-Methoxy-7 α -methyl-17 α -d-6-oxaöstra-1,3,5(10),8-tetraen-ol-17 β -d (XVa-3)

Eine Lösung von 3 g (10 mMol) XIVA-3 in 80 ml thiophenfreiem Benzol wurde zu 3 g Pd/CaCO₃-Katalysator in 50 ml thiophenfreiem Benzol gegeben und in der Schüttelente bei Normaldruck solange hydriert, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu sehen war. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Benzol i. V. abgedampft. Beim Umlösen des zurückbleibenden, gelben Öls aus etwa 15 ml Cyclohexan erhielt man 2,4 g (79,5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 120-122°, deren Gemisch mit bei 121,5 - 123,5° schmelzendem XVa-1 keine Schmelzpunktsdepression zeigte.

3-Methoxy-17 β -acetoxy-7 α -methyl-17 α -d-6-oxaöstra-1,3,5(10),8-tetraen (XVa-4)

910 mg (3 mMol) XVa-3 wurden in einer Mischung aus 1,5 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 3,5 ml trockenem Pyridin 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 40 ml Wasser gegeben und das Gemisch mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit 10-prozentiger Salzsäure und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. V. abgedampft. Der Rückstand wurde mit Cyclohexan unter Zusatz von Kohle umgelöst, und man erhielt 500 mg (48,5 % d. Th.) farblose Schuppen, die bei 140-142° schmolzen, und deren Mischung mit XVa-2 keine Schmelzpunktsdepression zeigte.

NMR-Spektrum in CDCl_3 : Signale bei $\tau = 9,15$ Singulett (CH_3 an C-13) ; $\tau = 8,75$ Dublett, $J = 6$ Hz (CH_3 an C-7) ; $\tau = 7,95$ Singulett (CH_3 der Acetoxygruppe) ; $\tau = 6,25$ Singulett (CH_3 der Methoxygruppe) ; $\tau = 5,25$ Quadruplett, $J = 6$ Hz (H an C-7) ; $\tau = 3,7$ bis $\tau = 2,6$ Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1,3,5 (10),8-tetraen-17-on (XVIa)

3 g (10 mMol) XVa-1 wurden in einer Mischung von 32 ml (0,326 Mol) frisch destilliertem Cyclohexanon und 100 ml trockenem Toluol gelöst und eine Lösung von 8,15 g (40 mMol) Aluminiumisopropylat in 50 ml trockenem Toluol hinzugegeben. Die Mischung wurde unter Stickstoff 4 Stdn. am Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mit 2n Schwefelsäure, 2n Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Der Ansatz wurde dann solange einer Wasserdampfdestillation unterworfen, bis alles Cyclohexanon vertrieben war. Die wäßrige Lösung wurde dann mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses über Natriumsulfat getrocknet und i. V. abgedampft. Der honigartige Rückstand lieferte aus Methanol 2,5 g bei $122-125^\circ$ schmelzende Kristalle. Erneutes Umlösen aus Methanol ergab 2,32 g (73,7 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $125-127^\circ$. Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit R_f 0,68. XXI zeigte im DC den gleichen R_f , besaß aber im Gegensatz zu XVIa im UV-Licht auf dem DC eine intensive blaue Fluoreszenz. Ein Gemisch von XVIa mit XXI schmolz unter Depression um $105-108^\circ$.

$C_{19}H_{22}O_3 \cdot 1/2 CH_3OH$ (314, 41) Ber.: C 74,49 % H 7,68 %
Gef.: C 74,91 % H 7,24 %

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\min}$ 252 nm (ϵ = 4600) ;
 $\lambda_{\max}$ 286 nm (ϵ = 8500) ;
 $\lambda_{\min}$ 296 nm (ϵ = 7900) ;
 $\lambda_{\max}$ 306 nm (ϵ = 10000).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1749 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$) und bei
 1670 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

NMR-Spektrum in $CDCl_3$: Signale bei τ = 9,1 Singulett (CH_3 an
C-13) ; τ = 8,7 Dublett, J = 7 Hz
(CH_3 an C-7) ; τ = 6,2 Singulett (CH_3
der Methoxygruppe) ; τ = 5,1 Quadruplett,
 J = 7 Hz (H an C-7) ; τ = 3,6 bis τ =
2,65 Multiplett (aromatische H an C-1,
C-2 und C-4).

3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on (XVIIa)

470 mg (1,5 mMol) XVIa wurden in einer Mischung von 1 ml
konz. Salzsäure und 5 ml Alkohol 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden
erhitzt. Die Lösung wurde heiß filtriert und nach dem Abkühlen fielen
360 mg (76,6 % d. Th.) farblose Kristalle, die nach dem Trocknen
über Kaliumhydroxid einen Schmp. von $107-109^{\circ}$ besaßen. Im DC
zeigte sich ein gelber Fleck mit R_f 0,68. Eine zur Analyse aus Me-
thanol umgelöste Probe schmolz bei $110-112^{\circ}$.

$C_{19}H_{22}O_3$ (298,39)

Ber.: C 76,47 % H 7,44 %

Gef.: C 75,81 % H 7,25 %

UV-Spektrum in Alkohol:

$\lambda_{\min}$ 244 nm ($\epsilon = 6100$);
 $\lambda_{\max}$ 261 nm ($\epsilon = 13300$);
 $\lambda_{\min}$ 266 nm ($\epsilon = 12500$);
 $\lambda_{\max}$ 269 nm ($\epsilon = 12800$);
 $\lambda_{\min}$ 281 nm ($\epsilon = 3200$);
 $\lambda_{\max}$ 306 nm ($\epsilon = 7400$).

IR-Spektrum in KBr: Bande u. a. bei 1752 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$).

NMR-Spektrum in $CDCl_3$: Signale bei $\tau = 9,05$ Singulett (CH_3 an C-13); $\tau = 8,85$ Dublett, $J = 6 \text{ Hz}$ (CH_3 an C-7); $\tau = 6,2$ Singulett (CH_3 der Methoxygruppe); $\tau = 5,45$ Multiplett (H an C-7); $\tau = 3,7$ nicht aufgelöstes Signal (H an C-11); $\tau = 3,6$ bis $\tau = 2,5$ Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

7 α -Methyl-6-oxaöstron-methyläther (XVIIIa)

a) Aus XVIIa: 200 mg $Pd(OH)_2/BaSO_4$ - Katalysator wurden in 20 ml Aceton vorhydriert und dann eine Lösung von 450 mg (1,5 mMol) XVIIa in 50 ml Aceton zugegeben und in der Schüttelente bei Normaldruck solange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Der Katalysator wurde abzentrifugiert und das Aceton i. V. abgedampft. Es blieb ein glasiger Schaum, welcher aus 5 ml Methanol umgelöst wurde. Man erhielt 310 mg (69 % d. Th.) farblose

Kristalle vom Schmp. 138-140°. Im DC zeigte sich nach dem Besprühen und Erhitzen auf 100° ein violetter Fleck mit Rf 0,68.

$C_{19}H_{24}O_3$	(300,38)	Ber.:	C 75,96 %	H 8,05 %
		Gef.:	C 75,28 %	H 7,90 %

UV-Spektrum in Alkohol:

$\lambda_{\min}$	252 nm ($\epsilon = 300$);
$\lambda_{\max}$	283 nm ($\epsilon = 3000$);
$\lambda_{\min}$	286 nm ($\epsilon = 2600$);
$\lambda_{\max}$	289 nm ($\epsilon = 2900$).

IR-Spektrum in KBr: Bande u. a. bei 1749 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$).

NMR-Spektrum in $CDCl_3$: Signale bei $\tau = 9,05$ Singulett (CH_3 der Methylgruppe an C-13); $\tau = 8,5$ Dublett, $J = 7\text{ Hz}$ (CH_3 an C-7); $\tau = 6,25$ Singulett (CH_3 der Methoxygruppe); $\tau = 5,7$ Quadruplett, $J = 7\text{ Hz}$ (H an C-7); $\tau = 3,7$ bis $\tau = 2,7$ Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

b) Aus XVIIIb: 40 mg (0,14 mMol) XVIIIb wurden in 2 ml Methanol gelöst und solange mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung ⁴³⁾ versetzt, bis die Gelbfärbung der Lösung bestehen blieb. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und es blieb ein Rückstand, der aus 0,4 ml Methanol kristallisiert 23 mg (54 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 137-140° ergab, welche mit dem nach a) erhaltenen Produkt nach DC, Schmp. und Schmp. eines Gemisches identisch waren.

3-Methoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1,3,5 (10),8-tetraen-17-dioxolan (XIX)

1,8 g (5,75 mMol) XVIa wurden mit 60 ml Äthylenglycol, 90 ml Tetrachlorkohlenstoff und 60 mg p-Toluolsulfonsäure solange am Wasserabscheider unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen war. Das Glycol wurde vom Tetrachlorkohlenstoff getrennt, der Tetrachlorkohlenstoff mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Aus 5 ml Methanol kristallisierten 1,54 g (75 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 116-118°. Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit Rf 0,75. Ein Gemisch von XIX und XXIII schmolz unter Depression um 102-115°.

$C_{21}H_{26}O_4 \cdot 1/2 CH_3OH$ (358,46) Ber.: C 72,04 % H 7,87 %
Gef.: C 72,47 % H 7,70 %

UV-Spektrum in Alkohol:

$\lambda_{\min}$	248 nm (ϵ = 2400) ;
$\lambda_{\max}$	272 nm (ϵ = 8000) ;
$\lambda_{\min}$	278 nm (ϵ = 7800) ;
$\lambda_{\max}$	284 nm (ϵ = 7900) ;
$\lambda_{\min}$	292 nm (ϵ = 6800) ;
$\lambda_{\max}$	306 nm (ϵ = 8900) .

Umsetzung von XIX in flüssigem Ammoniak mit Kalium

680 mg (1,9 mMol) XIX wurden in 50 ml trockenem THF gelöst und unter Rühren in eine bei etwa -50° gehaltene Lösung von 780 mg (20 mMol) Kalium in 150 ml flüssigem Ammoniak getropft. Es wurde noch 1/2 Stde. bei dieser Temperatur gerührt, 5 g Ammoniumchlorid zugegeben und gewartet, bis das Ammoniak abgedunstet war. Es wurden dann 40 ml Wasser zugegeben und die

Mischung mit Äther extrahiert. In der ätherischen Lösung wurde restliches Ammoniak mit etwa festem Kohlendioxid neutralisiert und die ätherische Lösung mit 2n Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. V. abgedampft. Der zurückbleibende Kristallbrei wurde in 2-prozentiger, alkoholischer Schwefelsäure gelöst und 2 Stdn. am Rückfluß gekocht; den Ansatz goß man in 50 ml Wasser, extrahierte mit Äther und wusch die ätherische Lösung mit 2n Natriumcarbonat-Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde eingedampft und der Rückstand aus wenigen ml Äther umgelöst, wobei sich 180 mg (31,8 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 170-178° ergaben. Im DC zeigte sich nach dem Besprühen und Erhitzen auf 100° ein violetter Fleck mit Rf 0,37.

IR-Spektrum in KBr: Bande u. a. bei 3500 cm^{-1} (ν_{OH}). Ringöffnung.

NMR-Spektrum in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$: Signale bei $\tau = 9,1$ bis $\tau = 8,7$ Multiplett (CH_3 an C-13 und CH_3 an C-7); $\tau = 6,35$ Singulett (CH_3 der Methoxygruppe); $\tau = 4,85$ breites Signal (H der OH Gruppe an C-5, Ringöffnung); $\tau = 3,6$ bis $\tau = 2,8$ Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

7 α -Methyl-8 α -6-oxaöstron-methyläther (XX)

200 mg $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator wurden in 20 ml Aceton vorhydriert und eine Lösung von 450 mg (1,5 mMol) XVIa in 50 ml Aceton zugegeben und in der Schüttelente unter Normaldruck solange

hydriert, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen war. Der Katalysator wurde abzentrifugiert, das Aceton i. V. abgedampft und der zähe Rückstand aus etwa 5 ml Methanol umgelöst. Man erhielt 340 mg von bei 106-140⁰ schmelzenden Kristallen. Es wurde nun über Aluminiumoxid mit Chloroform chromatographiert, und man erhielt 280 mg (62,3 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 107-109⁰. Im DC zeigte sich nach dem Besprühen und Erhitzen auf 100⁰ ein violetter Fleck mit Rf 0,68.

$C_{19}H_{24}O_3$	(300, 38)	Ber.:	C 75,96 %	H 8,05 %
		Gef.:	C 75,66 %	H 8,28 %

UV-Spektrum in Alkohol:

λ	min	250 nm (ϵ = 300) ;
λ	max	282 nm (ϵ = 3600) ;
λ	min	286 nm (ϵ = 3000) ;
λ	max	288 nm (ϵ = 3300).

IR-Spektrum in KBr: Bande u. a. bei 1750 cm⁻¹ (ν C=O).

NMR-Spektrum in CDCl₃: Signale bei τ = 9,05 Singulett (CH₃ an C-13) ; τ = 8,5 Dublett, J = 7 Hz (CH₃ an C-7) ; τ = 6,3 Singulett (CH₃ der Methoxygruppe) ; τ = 5,75 Quadruplett, J = 7 Hz, jede Linie zeigt eine Feinaufspaltung von 8 Hz (H an C-7) ; τ = 3,8 bis τ = 2,7 Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

3-Methoxy-7 α -methyl-14 β -6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17-on (XXI)

a) Aus XIIIa: Eine Lösung von 2,96 g (10 mMol) XIIIa in 30 ml thiophenfreiem Benzol wurde mit 2 g Pd/CaCO₃-Katalysator in 25 ml thiophenfreiem Benzol in der Schüttelzelle bei Normaldruck solange hydriert, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu sehen war. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Aus etwa 20 ml Methanol kristallisierten 1,82 g (61 % d. Th.) blaßgelbe Schuppen vom Schmp. 119-121°. Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit R_f 0,72. Eine wiederholt aus Methanol umgelöste Analysenprobe schmolz bei 121-123°.

C ₁₉ H ₂₂ O ₃	(298,39)	Ber.:	C 76,47 %	H 7,44 %
		Gef.:	C 76,36 %	H 7,42 %

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\min}$ 252 nm (ϵ = 5100);
 $\lambda_{\max}$ 276 nm (ϵ = 9300);
 $\lambda_{\min}$ 294 nm (ϵ = 7200);
 $\lambda_{\max}$ 306 nm (ϵ = 9000).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1752 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$) und bei 1670 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=C}}$).

NMR-Spektrum in CDCl₃: Signale bei τ = 8,95 Singulett (CH₃ an C-13); τ = 8,6 Dublett, J = 7 Hz (CH₃ an C-7); τ = 6,2 Singulett (CH₃ der Methoxygruppe); τ = 5,25 Quadruplett, J = 7 Hz (H an C-7); τ = 3,6 bis τ = 2,6 Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXI schmolz bei 262-263°.

$C_{25}H_{26}N_4O_6$ (478, 5)

Ber.: N 11, 71 %

Gef.: N 11, 60 %

b) Aus XXIII: 500 mg (1,46 mMol) XXIII wurden in 30 ml einer 2-prozentigen alkoholischen Schwefelsäure 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde dann mit Wasser versetzt und das Gemisch mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Aus Methanol erhielt man 350 mg (80, 5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 119-121°, deren Gemisch mit nach a) hergestelltem Produkt unverändert schmolz.

3-Methoxy-7 α -methyl-14 β -6-oxaöstra-1, 3, 5(10), 8-tetraen-17 β -ol (XXIIa-1)

a) Aus XXI mit NaBH₄: 1,5 g (5 mMol) XXI wurden in 150 ml Methanol gelöst, 760 mg (20 mMol) Natriumborhydrid zugegeben und 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde dann in 350 ml Wasser gegossen und das Gemisch mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Kristallisation aus Methanol ergab 1,37 g (86, 3 % d. Th.) farblores Kristallpulver, welches bei 101-107° schmolz. Mehrmaliges Umlösen aus Methanol lieferte farblose Kristalle vom Schmp. 102-105°. Durch Umlösen aus Isopropanol erhielt man Kristalle vom Schmp. 133,5 - 135°. Im DC

zeigte sich ein gelber Fleck mit Rf 0,27.

$C_{19}H_{24}O_3 \cdot 1/2 CH_3OH$ (318,42) Ber.: C 74,02 % H 8,29 %
Gef.: C 73,58 % H 8,54 %

UV-Spektrum in Chloroform: λ_{min} 251 nm (ϵ = 4100);
 λ_{max} 284 nm (ϵ = 7400);
 λ_{min} 294 nm (ϵ = 6300);
 λ_{max} 306 nm (ϵ = 8100).

IR-Spektrum in KBr : Banden u. a. bei 3585 cm^{-1} (ν_{OH}) und bei 1665 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

b) Aus XXI mit $LiAlH_4$: 300 mg (1 mMol) XXI wurden in 25 ml trockenem Äther gelöst, 9,5 mg (0,25 mMol) Lithium-aluminiumhydrid zugegeben und 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Es wurden dann 25 ml Äther zugegeben, die ätherische Lösung mit 2n Schwefelsäure, 2n Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. V. abgedampft. Aus Methanol kristallisierten 220 mg (69,2 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $102-105^{\circ}$, deren Gemisch mit nach a) hergestelltem Produkt unverändert schmolz.

3-Methoxy-17 β -acetoxo-7 α -methyl-14 β -6-oxaöstra-
1,3,5 (10),8-tetraen (XXIIa-2)

900 mg (3 mMol) XXIIa-1 wurden in einer Mischung aus 1,5 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 3,5 ml trockenem Pyridin 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 40 ml Wasser gegeben und das Gemisch mit Äther ex-

trahiert, Die ätherische Lösung wurde mit 10-prozentiger Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. V. abgedampft. Der Rückstand lieferte aus Cyclohexan 720 mg (70 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 132-134°. Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit Rf 0,83.

$C_{21}H_{26}O_4$	(342,44)	Ber.:	C 73,66 %	H 7,65 %
		Gef.:	C 73,51 %	H 7,54 %

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1755 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$) und bei 1672 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

NMR-Spektrum in $CDCl_3$: Signale bei $\tau = 9,0$ Singulett (CH_3 an C-13); $\tau = 8,65$ Dublett, $J = 7\text{ Hz}$ (CH_3 an C-7); $\tau = 7,9$ Singulett (CH_3 der Acetoxygruppe); $\tau = 6,2$ Singulett (CH_3 der Methoxygruppe); $\tau = 5,35$ Quadruplett, $J = 7\text{ Hz}$ (H an C-7); $\tau = 5,1$ Triplett, $J = 6\text{ Hz}$ (H an C-17); $\tau = 3,65$ bis $\tau = 2,7$ (aromatische H an C-1), C-2 und C-4).

3-Methoxy-7 α -methyl-14 β -6-oxaöstra-1,3,5(10),8-tetraen-17-dioxolan (XXIII)

1,2 g (4 mMol) XXI wurden in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff und 22 ml Äthylenglycol gelöst, 50 mg p-Toluolsulfonsäure zugegeben und am Wasserabscheider solange unter Rückfluß gekocht, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu sehen war. Nach dem Abkühlen wurde das Äthylenglycol vom Tetrachlorkohlenstoff getrennt und der Tetrachlorkohlenstoff mit gesättigter Natriumhydrogen-

carbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Es blieb ein gelbes Öl, welches aus etwa 150 ml Methanol 1,05 g (76,5 % d. Th.) stabförmige, gelbstichige Kristalle vom Schmp. 137-139° lieferte. Eine zur Analyse aus Methanol umgelöste Probe schmolz bei 139-141°. Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit Rf 0,80.

$C_{21}H_{26}O_4$ (342,44)	Ber.:	C 73,66 %	H 7,65 %
	Gef.:	C 73,14 %	H 7,64 %

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\min}$ 250 nm (ϵ = 3800);
 $\lambda_{\max}$ 276 nm (ϵ = 6600);
 $\lambda_{\min}$ 295 nm (ϵ = 5700);
 $\lambda_{\max}$ 306 nm (ϵ = 7100).

Umsetzung von XXIII in flüssigem Ammoniak mit Kalium

1 g (3 mMol) XXIII in 50 ml trockenem THF wurden unter Rühren in eine bei -60° gehaltene Lösung von 1,4 g (36 mMol) Kalium in 150 ml flüssigem Ammoniak getropft. Die Lösung wurde bei -60° 1 1/2 Stde. gerührt, dann vorsichtig eine Lösung von 5 g Ammoniumacetat in 300 ml Wasser zugegeben und die Mischung mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. V. abgedampft. Der Rückstand lieferte aus Methanol/Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 91,5 - 93,5°, welche in 50 ml 2-prozentiger, alkoholischer Schwefelsäure 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wurden. Die Lösung wurde in 150 ml Wasser gegeben und das Gemisch ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. V. abgedampft. Es blieb ein gelbliches Öl, welches ohne weitere Reinigung gemessen wurde.

NMR-Spektrum in CDCl_3 : Signale bei $\tau = 9,25$ bis $\tau = 8,9$ Multi-
plett (CH_3 an C-13 und CH_3 an C-7) ;
 $\tau = 6,25$ Singulett (CH_3 der Methoxy-
gruppe) ; $\tau = 4,3$ Singulett (H der OH
Gruppe an C-5, Ringöffnung) ; $\tau = 3,7$
bis $\tau = 2,8$ (aromatische H an C-1,
C-2 und C-4).

7 α -Methyl-8 α , 14 β -6-oxaöstron-methyläther (XXIV)

a) Aus XIIIa : 3 g (10 mMol) XIIIa wurden in 50 ml Ace-
ton gelöst und mit 500 mg $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator in der Schüt-
telenté und unter Normaldruck solange hydriert, bis im DC kein
Ausgangsmaterial mehr zu sehen war. Der Katalysator wurde über
Celite abfiltriert und das Filtrat i. V. eingedampft. Es blieben 2,1 g
(70 % d. Th.) eines gelben Öls, welches nach dem Anspritzen mit Me-
thanol sehr langsam durchkristallisierte. Umlösen aus Methanol /
Wasser ergab farblose Kristalle vom Schmp. $87-89^\circ$. Im DC zeigte
sich ein gelber Fleck mit Rf 0,63.

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{\min}$ 260 nm ($\epsilon = 600$) ;
 $\lambda_{\max}$ 286 nm ($\epsilon = 3300$).

IR-Spektrum in KBr: Bande u. a. bei 1750 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

NMR-Spektrum in CDCl_3 : Signale bei $\tau = 8,85$ Singulett (CH_3 an
C-13) ; $\tau = 8,55$ Dublett, $J = 7 \text{ Hz}$ (CH_3
an C-7) ; $\tau = 6,3$ Singulett (CH_3 der
Methoxygruppe) ; $\tau = 5,6$ Quadruplett,
 $J = 7 \text{ Hz}$, jede Linie zeigte eine Feinauf-
spaltung von 2,5 Hz (H an C-7) ; $\tau = 3,8$
bis $\tau = 2,7$ Multiplett (aromatische H an
C-1, C-2 und C-4).

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXIV schmolz bei 181-183°.

$C_{25}H_{28}N_4O_6$ (480,5)

Ber.: N 11,66 %

Gef.: N 11,54 %

b) Aus XXI: 1,5 g (5 mMol) XXI wurden in 50 ml Aceton gelöst und auf 500 mg $Pd(OH)_2/BaSO_4$ -Katalysator in der Schüttelente und unter Normaldruck solange hydriert, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu sehen war. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Aceton i. V. abgedampft. Es blieb ein gelbes Öl, welches aus Methanol 950 mg (63,2 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 87-89° lieferte, welcher in einem Gemisch mit dem nach a) hergestellten Produkt unverändert blieb.

III. Verbindungen zur Reihe des 7 α -Methyl-6-oxaöstrons

4,7-Dihydroxy-2r-methyl-4t-vinyl-chroman (XIb)

Zu einer Suspension von 7,3 g (0,3 Mol) Magnesiumspäne in 50 ml trockenem THF wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoff ein Fünftel einer Lösung von 36 ml (0,485 Mol) Vinylbromid in 30 ml THF getropft, auf 30° erwärmt und gewartet, bis die Reaktion ansprang. Anschließend wurden die restlichen vier Fünftel zuge- tropft und 1/2 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Suspension

wurde auf etwa -60° gebracht, mit 50 ml trockenem Äther verdünnt und unter Rühren eine Lösung von 8 g (45 mMol) IX in 100 ml trockenem THF und 100 ml trockenem Äther so langsam zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über -20° stieg. Es wurde noch 3 Std. bei -20° gerührt und der Ansatz dann ohne Rühren im Kältebad über Nacht sich selbst überlassen. Anderntags wurde die Suspension wieder auf -40° gebracht und 200 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung so langsam zugetropft, daß die Temperatur des Ansatzes nicht über -20° stieg. Anschließend wurden noch 100 ml Wasser zugegeben und gerührt, bis sich die Suspension in zwei klare Phasen trennte. Die abgetrennte, organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. im kalten Wasserbad eingedampft. Als Rohprodukt von XIb blieben 8,3 g (89,5 % d. Th.) eines braunen Öls. Eine aus Benzol umgelöste Probe lieferte farblose, verfilzte Kristallnadeln vom Schmp. $141-142^{\circ}$. Im DC (Benzol/Aceton, 9+1) zeigte sich ein brauner Fleck mit Rf 0,25.

$C_{12}H_{14}O_3$	(206,24)	Ber.:	C 69,89 %	H 6,84 %
		Gef.:	C 69,06 %	H 6,65 %

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3470 cm^{-1} und bei 3250 cm^{-1}
 (ν_{OH}) ; bei 1626 cm^{-1} $(\nu_{C=C})$.

3-Hydroxy-7 α -methyl-8,14-seco-6-oxaöstra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-14,17-dion (XIb)

Die Lösung des Rohproduktes von XIb in 800 ml Methanol wurde mit 1 g Kaliumhydroxid sowie 9 g (80 mMol) 2-Methylcyclopentandion-(1,3) versetzt und unter Stickstoff 24 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 500 mg Schwefel-

säure versetzt und i. V. auf etwa 0,3 l eingengt. Die trübe Lösung wurde in 1 l Wasser gegossen und das Gemisch mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Als Rohprodukt von XIIb blieb ein Öl, aus welchem durch Umlösen aus Benzol und anschließend aus Petroläther farblose, verfilzte Kristallnadeln vom Schmp. 129,5 - 131° erhalten wurden. Im DC (Benzol/Aceton, 9+1) zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,39.

UV-Spektrum in Alkohol:

λ	min	246 nm ($\epsilon = 9600$);
λ	max	265 nm ($\epsilon = 14200$);
λ	min	291 nm ($\epsilon = 4600$);
λ	max	310 nm ($\epsilon = 7800$).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3475 cm^{-1} (ν_{OH}); bei 1768 cm^{-1} und bei 1723 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$); bei 1651 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

3-Hydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on (XIIIb)

a) Aus XIIb: Das Rohprodukt von XIIb wurde in 200 ml Methanol aufgenommen, mit 200 ml konz. Salzsäure unter Kühlung versetzt und die Mischung in 800 ml Wasser gegossen. Die Suspension wurde mit Chloroform und Äther extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Man erhielt 10,8 g eines braunen Pulvers, welches nach dem Umlösen aus Methanol 6,6 g (52 % d. Th., bezogen auf IX) gelbe Kristalle lieferte, welche sich ab 180° verfärbten und ab 230° unter Zersetzung schmolzen. Im DC

(Benzol/Aceton, 9+1) zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,55.

$C_{18}H_{18}O_3$	(282, 34)	Ber.:	C 76,58 %	H 6,42 %
		Gef.:	C 76,40 %	H 6,74 %

UV-Spektrum in Alkohol:

λ	min	235 nm ($\epsilon = 12600$);
λ	max	248 nm ($\epsilon = 16100$);
λ	min	271 nm ($\epsilon = 5100$);
λ	max	308 nm ($\epsilon = 11900$);
λ	min	311 nm ($\epsilon = 11700$);
λ	max	335 nm ($\epsilon = 18700$).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3575 cm^{-1} (ν_{OH}); bei 1752 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$); bei 1640 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

b) Aus IX: 8 g (45 mMol) IX wurden, wie bei der Umsetzung zu XIb beschrieben, behandelt, dann wie bei der Synthese von XIIb weiter umgesetzt, das hier anfallende Reaktionsgemisch i. V. auf etwa 0,2 l eingengt und unter Kühlen portionsweise mit 230 ml konz. Salzsäure versetzt. Der Ansatz wurde für 1 Stde. beiseite gestellt und dann in 1 l Wasser gegossen. Die Mischung wurde mit Chloroform und Äther extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Aus Methanol erhielt man 6-7 g gelbe Kristalle. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge ergaben sich insgesamt 8,2 g (64,5 % d. Th., bezogen auf IX) gelbe Kristalle, welche sich ab 175° verfärbten und ab 227° unter Zersetzung schmolzen.

3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-7 α -methyl-6-oxaöstra-1,3,5 (10),
8,14-pentaen-17-on (XIIIc)

1,41 g (5 mMol) XIIIb wurden in 42 ml trockenem Benzol suspendiert und 3 ml (0,665 Mol) Dihydropyran sowie 56 mg (0,325 mMol) p-Toluolsulfonsäure hinzugegeben und eine Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Die benzolische Lösung wurde mit 2n Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei kaltem Wasserbad i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde aus etwa 10 ml Methanol unter Zusatz von Kohle umgelöst und man erhielt 930 mg (50,8 % d. Th.) hellgrüne Kristalle vom Schmp. 111-113°. Im DC zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,80.

C ₂₃ H ₂₆ O ₄ (366,46)	Ber.:	C 75,37 %	H 7,15 %
	Gef.:	C 75,56 %	H 6,99 %

UV-Spektrum in Alkohol:	λ	min	232 nm (ϵ = 11800) ;
	λ	max	247 nm (ϵ = 18300) ;
	λ	min	250 nm (ϵ = 17500) ;
	λ	max	252 nm (ϵ = 17700) ;
	λ	min	267 nm (ϵ = 6300) ;
	λ	max	268 nm (ϵ = 7900) ;
	λ	min	272 nm (ϵ = 6000) ;
	λ	max	294 nm (ϵ = 12800) ;
	λ	min	296 nm (ϵ = 12700) ;
	λ	max	306 nm (ϵ = 14600) ;
	λ	min	311 nm (ϵ = 13600) ;
	λ	max	332 nm (ϵ = 22200) ;
	λ	min	333 nm (ϵ = 22000) ;
	λ	max	334 nm (ϵ = 22100) .

IR-Spektrum in KBr : Banden u. a. bei 1753 cm⁻¹ (ν C=O) und
 bei 1647 cm⁻¹ (ν C=C) .

3, 17 β -Dihydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen (XIVb-1)

1,41g (5 mMol) XIIIb wurden in 200 ml Methanol gelöst und unter Rühren mit 760 mg (20 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Nach einer Stde. wurde die Lösung in 600 ml Wasser gegossen, 20 ml 2n Salzsäure zugesetzt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Nach dem Umlösen des Rückstandes aus etwa 60 ml Benzol erhielt man 1,02 g (71,8 % d. Th.) schwach braune, verfilzte Kristallnadeln vom Schmp. 228-229°. Im DC (Benzol/Aceton, 9+1) zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,27.

UV-Spektrum in Alkohol:

λ	min	235 nm (ϵ = 10500) ;
λ	max	247 nm (ϵ = 14700) ;
λ	min	268 nm (ϵ = 3800) ;
λ	max	328 nm (ϵ = 20900) ;
λ	min	330 nm (ϵ = 20800) ;
λ	max	332 nm (ϵ = 21200) .

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3525 cm⁻¹ und bei 3400 cm⁻¹ (ν_{OH}) ; bei 1647 cm⁻¹ ($\nu_{C=C}$).

3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-7 α -methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8, 14-pentaen-17 β -ol (XIVc-1)

a) Aus XIIIc : 730 mg (2 mMol) XIIIc wurden in 60 ml Methanol gelöst und mit 300 mg (8 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde eine Stde. bei Raumtemperatur gerührt und dann die Lösung in 150 ml Wasser gegossen. Die Mischung wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit 2n Natronlauge und Wasser

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Umlösen des Rückstandes aus Methanol ergab 237 mg (32,7 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 168-171°. Im DC zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,38.

$C_{23}H_{28}O_4$ (368,47)	Ber.:	C 74,96 %	H 7,67 %
	Gef.:	C 74,97 %	H 7,73 %

UV-Spektrum in Alkohol:	$\lambda_{\min}$	234 nm ($\epsilon = 15300$);
	$\lambda_{\max}$	245 nm ($\epsilon = 19900$);
	$\lambda_{\min}$	265 nm ($\epsilon = 5900$);
	$\lambda_{\max}$	306 nm ($\epsilon = 17500$);
	$\lambda_{\min}$	310 nm ($\epsilon = 17000$);
	$\lambda_{\max}$	332 nm ($\epsilon = 27000$).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3550 cm^{-1} (ν_{OH}) und bei 1650 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$).

b) Aus XIII b: 2,84 g (10 mMol) XIIIb wurden in 80 ml trockenem Benzol suspendiert und unter Rühren 6 ml (13,3 mMol) Dihydropyran und 120 mg (0,7 mMol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Es wurde eine Stde. gerührt und dann eine Suspension von 1 g (25 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml trockenem Äther zugeotropft. Es wurde noch 1/2 Stde. gerührt und die Lösung im Eisbad auf 10° gebracht. Überschüssiges LiAlH_4 wurde mit 3 ml Wasser zersetzt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur der Suspension nicht über 20° stieg. Man fügte nun 100 ml Äther hinzu und wusch die organische Lösung mit einer 10-prozentigen Seignettesalz-Lösung, welche mit Natriumcarbonat auf einen pH von 8 gebracht worden war, und mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und dampfte i. V. ein. Aus Methanol kristallisierten 2,6 g (70 % d. Th., bezogen auf XIIIb) gelbe Kristalle vom Schmp. 166-170°.

3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-17 β -acetoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-
1,3,5 (10),8,14-pentaen (XIVc-2)

740 mg (2 mMol) XIVc-1 wurden mit 1,5 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 3,5 ml trockenem Pyridin 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man die Lösung in 40 ml Wasser und extrahierte das Gemisch mit Äther. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, bis kein Geruch nach Pyridin mehr festzustellen war und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen i. V. wurde der Rückstand aus Methanol unter Zusatz von Kohle umgelöst. Man erhielt 220 mg (30 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 146-148°. Im DC zeigte sich ein roter Fleck mit Rf 0,80.

$C_{25}H_{30}O_5$	(410,52)	Ber.:	C 73,14 %	H 7,37 %
		Gef.:	C 72,70 %	H 7,43 %

UV-Spektrum in Alkohol:	$\lambda_{\min}$	234 nm ($\epsilon = 12300$);
	$\lambda_{\max}$	246 nm ($\epsilon = 18000$);
	$\lambda_{\min}$	267 nm ($\epsilon = 5300$);
	$\lambda_{\max}$	306 nm ($\epsilon = 15100$);
	$\lambda_{\min}$	311 nm ($\epsilon = 14400$);
	$\lambda_{\max}$	332 nm ($\epsilon = 22900$).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1745 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) und bei 1650 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

NMR-Spektrum in CDCl_3 : Signale bei $\tau = 9,0$ Singulett (CH_3 an C-13); $\tau = 8,7$ Dublett, $J = 6$ Hz (CH_3 an C-7); $\tau = 7,9$ Singulett (CH_3 der Acetoxygruppe); $\tau = 3,6$ bis $\tau = 2,7$ Multipllett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

3, 17β-Dihydroxy-7α-methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen (XV b-1)

100 mg (0,27 mMol) XVc-1 wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Nach 1 Stde. wurde die Lösung in 30 ml Wasser gegossen und das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus Äther/Benzin erhielt man 55 mg (71,5 % d.Th.) bräunliche Kristallnadeln vom Schmp. 190-192°. Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit Rf 0,09.

$C_{18}H_{22}O_3 \cdot (C_2H_5)_2O$ (360,5) Ber.: C 73,20 % H 8,40 %
 Gef.: C 73,63 % H 7,89 %

UV-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\min}$ 248 nm (ϵ = 3000) ;
 $\lambda_{\max}$ 286 nm (ϵ = 8400) ;
 $\lambda_{\min}$ 294 nm (ϵ = 7500) ;
 $\lambda_{\max}$ 306 nm (ϵ = 9100) .

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3520 cm^{-1} und bei 3400 cm^{-1}
 (ν_{OH}) ; bei 1650 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-7α-methyl-6-oxaöstra-1, 3, 5 (10), 8-tetraen-17β-ol (XVc-1)

1,84 g (5 mMol) XIVc-1 in 200 ml thiophenfreiem Benzol wurden auf 4 g Pd/CaCO₃-Katalysator in der Schüttelente und bei Normaldruck solange hydriert, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu sehen war. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther umgelöst und

man erhielt 970 mg (52,4 % d. Th.) farblose, glänzende Plättchen vom Schmp. 153,5 - 155°. Im DC zeigte sich ein rostroter, später gelb werdender Fleck mit Rf 0,30.

$C_{23}H_{30}O_4$ (370,49)	Ber.:	C 74,46 %	H 8,16 %
	Gef.:	C 73,53 %	H 8,01 %

UV-Spektrum in Alkohol:

λ	min	247 nm (ϵ = 1700) ;
λ	max	276 nm (ϵ = 6400) ;
λ	min	280 nm (ϵ = 6300) ;
λ	max	284 nm (ϵ = 6400) ;
λ	min	292 nm (ϵ = 5300) ;
λ	max	306 nm (ϵ = 7200) .

IR-Spektrum in KBr : Banden u. a. bei 3550 cm^{-1} (ν_{OH}) und bei 1650 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-17 β -acetoxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-
1,3,5 (10),8-tetraen (XVc-2)

300 mg (0,815 mMol) XVc-1 wurden mit einer Mischung aus 1,5 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 3,5 ml trockenem Pyridin unter Rückfluß 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man die Lösung in 40 ml Wasser und extrahierte die Mischung mit Äther. Die ätherische Phase wurde mit Wasser gewaschen, bis der Geruch nach Pyridin verschwunden war, und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde i. V. abgedampft und nach Umlösen des Rückstandes aus etwa 5 ml Cyclohexan erhielt man 130 mg (38,8 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 156-162°. Im DC zeigte sich

ein rostroter, später gelb werdender Fleck mit Rf 0,80.

$C_{25}H_{32}O_5$	(412, 54)	Ber.:	C 72,79 %	H 7,82 %
		Gef.:	C 73,05 %	H 7,74 %

UV-Spektrum in Alkohol:

$\lambda_{\min}$	247 nm (ϵ = 1800) ;
$\lambda_{\max}$	276 nm (ϵ = 7400) ;
$\lambda_{\min}$	280 nm (ϵ = 7300) ;
$\lambda_{\max}$	282 nm (ϵ = 7400) ;
$\lambda_{\min}$	292 nm (ϵ = 6200) ;
$\lambda_{\max}$	306 nm (ϵ = 8300) .

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1750 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$) und bei 1650 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

NMR-Spektrum in $CDCl_3$: Signale bei τ = 9,15 Singulett (CH_3 an C-13) ; τ = 8,75 Dublett, J = 6 Hz (CH_3 an C-7) ; τ = 7,95 Singulett (CH_3 der Acetoxygruppe) ; τ = 3,6 bis τ = 2,7 Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

3-Hydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1,3,5 (10),8-tetraen-17-on (XVIb)

70 mg (0,19 mMol) XVIc wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Nach einer Stde. goß man die Lösung in 50 ml Wasser und schüttelte das Gemisch mit Chloroform aus. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde aus etwa 1 ml Äther umgelöst und man erhielt 42 mg (77,8 % d. Th.)

fast farblose Plättchen, welche bei 214-216° unter Zersetzung schmolzen. Im DC zeigte sich ein gelber Fleck mit Rf 0,2.

$C_{18}H_{20}O_3 \cdot (C_2H_5)_2O$ (358,48) Ber.: C 73,70 % H 8,43 %
Gef.: C 74,82 % H 8,18 %

UV-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\min}$ 248 nm (ϵ = 2500);
 $\lambda_{\max}$ 286 nm (ϵ = 7100);
 $\lambda_{\min}$ 294 nm (ϵ = 6400);
 $\lambda_{\max}$ 306 nm (ϵ = 7800).

IR-Spektrum in KBr: Banden u.a. bei 3520 cm^{-1} (ν_{OH}); bei 1740 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$); bei 1650 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-7 α -methyl-6-oxaöstra-1,3,5(10),8-tetraen-17-on (XVIc)

555 mg (1,5 mMol) XVc-1 wurden in 6 ml (61 mMol) frisch destilliertem Cyclohexanon und 25 ml trockenem Toluol gelöst. Zugewetzt wurden 700 mg (3,4 mMol) Aluminiumisopropylat in 15 ml Toluol. Das Gemisch wurde unter Stickstoff 4 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit einem Gemisch von gesättigter Seignettesalz-Lösung und 2n Natronlauge 1:1 sowie mit Wasser gewaschen und anschließend einer Wasserdampfdistillation unterworfen, bis alles Cyclohexanon vertrieben war. Die wäßrige Suspension wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus Methanol erhielt man 380 mg (65,5 % d. Th.) farblose Plättchen vom Schmp. 156-159°. Im DC zeigte sich ein rost-

roter, später gelb werdender Fleck mit Rf 0,60.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{CH}_3\text{OH}$ (386,47) Ber.: C 73,40 % H 7,85 %
Gef.: C 73,50 % H 7,62 %

UV-Spektrum in Alkohol:

λ_{min}	247 nm ($\epsilon = 2200$);
λ_{max}	276 nm ($\epsilon = 7200$);
λ_{min}	280 nm ($\epsilon = 7000$);
λ_{max}	282 nm ($\epsilon = 7100$);
λ_{min}	292 nm ($\epsilon = 5800$);
λ_{max}	307 nm ($\epsilon = 8200$).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 1750 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) und bei 1650 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

NMR-Spektrum in CDCl_3 : Signale bei $\tau = 9,1$ Singulett (CH_3 an C-13); $\tau = 8,65$ Dublett, $J = 6 \text{ Hz}$ (CH_3 an C-7); $\tau = 3,6$ bis $\tau = 2,7$ (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

3-Hydroxy-7 α -methyl-6-oxaöstra-1,3,5 (10),9 (11)-tetraen-17-on (XVIIb)

450 mg (1,22 mmol) XVIc wurden in einer Mischung von 4 ml konz. Salzsäure und 20 ml Alkohol 45 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die alkoholische Lösung wurde dann in 60 ml Wasser gegossen und das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml Methanol aufgenommen, mit Kohle gekocht, filtriert und erneut i. V. eingedampft. Aus Äther/Petroläther erhielt man 270 mg (78 % d. Th.) farblose

Kristalle vom Schmp. 214-216° (Z). Im DC zeigte sich ein gelber, rasch verblassender Fleck mit Rf 0,24. Ein Gemisch von XVII b mit XVI b schmolz unter Depression um 197-201°.

$C_{18}H_{20}O_3 \cdot (C_2H_5)_2O$ (358,48) Ber.: C 73,70 % H 8,43 %
Gef.: C 73,01 % H 6,64 %

UV-Spektrum in Alkohol:

$\lambda_{\min}$	246 nm ($\epsilon = 5700$);
$\lambda_{\max}$	262 nm ($\epsilon = 10600$);
$\lambda_{\min}$	265 nm ($\epsilon = 10300$);
$\lambda_{\max}$	268 nm ($\epsilon = 10400$);
$\lambda_{\min}$	282 nm ($\epsilon = 2900$);
$\lambda_{\max}$	306 nm ($\epsilon = 6300$).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3500 cm^{-1} (ν_{OH}) und bei 1732 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$).

NMR-Spektrum in CD_3OD/C_5D_5N 1:1 :

Signale bei $\tau = 9,1$ Singulett (CH_3 an C-13); $\tau = 8,75$ Dublett, $J = 6\text{ Hz}$ (CH_3 an C-7); $\tau = 5,35$ Multiplett (H an C-7); $\tau = 3,75$ nicht aufgelöstes Signal (H an C-11); $\tau = 3,5$ bis $\tau = 2,3$ Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

7 α -Methyl-6-oxaöstron (XVIIIb)

300 mg Pd(OH)₂/BaSO₄-Katalysator wurden in 50 ml Methanol vorhydriert und dann eine Lösung von 284 mg (0,79 mMol) XVIIb in 50 ml Methanol zugegeben und in der Schüttelente bei Normaldruck solange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Der Katalysator wurde abzentrifugiert und das Methanol i. V. abgedampft. Der Rückstand lieferte aus Äther/Petroläther 190 mg (84,2 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 180-183°. Im DC zeigte sich nach dem Besprühen und Erhitzen auf 100° ein violetter Fleck mit Rf 0,18.

UV-Spektrum in Alkohol:

λ min	252 nm (ϵ = 200);
λ max	283 nm (ϵ = 3100);
λ min	286 nm (ϵ = 2600);
λ max	288 nm (ϵ = 2900).

IR-Spektrum in KBr: Banden u. a. bei 3600 cm⁻¹ (ν_{OH}) und bei 1748 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

NMR-Spektrum in CD₃OD : Signale bei τ = 9,05 Singulett (CH₃ an C-13); τ = 8,55 Dublett, J = 7 Hz (CH₃ an C-7); τ = 5,85 Quadruplett, J = 7 Hz (H an C-7); τ = 3,95 bis τ = 2,4 Multiplett (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).

Literaturverzeichnis

- 1) N. Applezweig, Steroid Drugs,
a) Vol.I Mc Graw-Hill Book Comp., Inc., New York,
Toronto, London, 1962.
b) Vol.II Holden Day, Inc., San Francisco, London,
Amsterdam, 1964.
- 2) P. Morand, J. Lyall,
Chem.Rev. 68, 85 (1968).
- 3) E. Velarde, J. Iriarte, H.J. Ringold,
C. Djerassi, J.org.Chemistry 24, 311 (1959).
- 4) Franz.Pat. M 2743 für Roussel - UCLAF,
ref. C.A. 62, 3892a (1965).
- 5) J. Kalvoda, Ch. Krähenbühl, P.A. Desaulles,
G. Anner, Helv.chim. Acta 50, 281 (1967).
- 6) H. Smith, H.G. Douglas, C.R. Walk,
Experientia 20, 418 (1964).
- 7) H. Smith und Mitarb.,
Experientia 19, 394 (1963).
- 8) D.J. Crispin, J.S. Whitehurst,
Proc.chem.Soc. (London) 1963, 22.
- 9) T.B. Windholz, J.H. Fried, A.A. Patchett,
J.org.Chemistry 28, 1092 (1963).
- 10) T. Miki, K. Hiraga, T. Asako,
Proc.chem.Soc. (London) 1963, 139.
- 11) S.N. Ananchenko, I.V. Torgov,
Tetrahedron Letters 1963, 1553.

- 12) J.H. Burghalter, J.A. Durden,
J.org.Chemistry 25, 298 (1960).
- 13) O. Dann, G. Volz, O. Huber,
Liebigs Ann.Chem. 587, 27 (1954).
- 14) C.H. Kuo, D. Taub, N.L. Wendler,
Angew.Chem. 77, 1142 (1965).
- 15) L. Velluz, J. Valls, G. Nominé,
Angew.Chem. 77, 185 (1965).
- 16) E.L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, 330,
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1966.
- 17) L. Fieser, M. Fieser, Steroide,
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1961.
- 18) H. Smith, Organic Reactions in Liquid Ammonia, 164,
Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig, 1963.
- 19) S.D. Darling, K.D. Wiles,
J.org.Chemistry 32, 2794 (1967).
- 20) H. Suhr, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in
der organischen Chemie,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1965.
- 21) L.M. Jackmann, Fortschr.Chem.org.Naturstoffe
23, 336 (1965).
- 22) R. Bucourt, Bull.Soc.chim. France 1962, 1983.
1963, 1262.
1964, 2080.
- 23) E.J. Corey, R.A. Sneed,
J.Amer.chem.Soc. 78, 6269 (1956).
- 24) E. Toromanoff,
Bull.Soc.chim. France 1962, 708, 1190.

- 25) D. J. Cram, F. A. A. Elhafez,
J. Amer. chem. Soc. 74, 5828 (1952).
- 26) J. L. Mateos, D. J. Cram,
J. Amer. chem. Soc. 81, 2756 (1959).
- 27) W. G. Dauben, G. J. Fonken, D. S. Noyce,
J. Amer. chem. Soc. 78, 2579 (1956).
- 28) A. V. Kamernitzky, A. A. Akhrem,
Tetrahedron 18, 705 (1962).
- 29) E. S. Gould, Mechanismus und Struktur in der organischen
Chemie, 660, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1964.
- 30) E. Schenker, Angew. Chem. 73, 81 (1961).
- 31) J. Steele, L. A. Cohen, E. Mosettig,
J. Amer. chem. Soc. 85, 1134 (1963).
- 32) W. N. Speckamp, H. de Koning, U. K. Pandit,
H. O. Huisman,
Tetrahedron 21, 2517 (1965).
- 33) H. Smith und Mitarb.,
J. chem. Soc. (London) 1963, 5072.
- 34) K. N. Lie, Diss. Erlangen (1964).
- 35) P. N. Kogermann, J. Amer. chem. Soc. 52, 5062 (1930).
- 36) Org. Syntheses, Vol. 47, 83,
John Wiley & Sons, Inc., New York, 1967.
- 37) H. Schick, G. Lehmann, G. Hilgetag,
Angew. Chem. 79, 378 (1967).
- 38) V. J. Grenda, G. W. Lindberg, N. L. Wendler,
S. H. Dines, J. org. Chemistry 32, 1236 (1967).
- 39) M. Orchin, L. W. Butz, J. Amer. chem. Soc. 65, 2298 (1943).

- 40) J.J. Panouse, Ch. Sanné,
Bull.Soc.chim. France 1955, 1037.
- 41) V.I. Romanovskii, A.I. Skolova,
N.I. Tat'yanchikova,
Khim.Prom. 1963, 491, ref. C.A. 60, 1680a (1964).
- 42) R. Lukes, M. Moll,
Collect. czechoslov. chem. Commun. 27, 500 (1962),
ref. C.A. 57, 925d (1962).
- 43) Organikum, 505, 4.Auflage, VEB Deutscher Verlag der
Wissenschaften, Berlin, 1964.

Lebenslauf

Am 25. März 1936 wurde ich, Karl-Wilhelm Hagedorn, als erstes von zwei Kindern des Apothekers Willy Hagedorn und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Balzer, in Köln-Lindenthal geboren. In Bremen erfolgte Ostern 1942 meine Einschulung in die Volksschule, die ich infolge der Kriegsereignisse mehrmals wechseln mußte. Im Frühjahr 1946 trat ich in das Alte Gymnasium in Bremen ein, wechselte dann auf die Oberschule am Leibnizplatz, wo ich im Januar 1957 meine Reifeprüfung ablegte. Meine Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich in der Neustadt-Apotheke und in der Sielwall-Apotheke in Bremen. Im März 1959 legte ich in Bremen die pharmazeutische Vorprüfung ab und begann im Sommer-Semester 1959 das Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg. Im Februar 1963 bestand ich hier die pharmazeutische Staatsprüfung. Nach einhalbjähriger Kandidatenzeit, in der ich in der Neustadt-Apotheke in Bremen beschäftigt war, arbeitete ich als Doktorand seit November 1963 im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter Herrn Professor Dr. O. D a n n. Ab April 1964 arbeitete ich als wissenschaftliche Hilfskraft und seit September 1964 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

ooOoo

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
